Sub redacția
I. TEODORESCU EXARCU

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI



EDITURA MEDICALĂ

Continuarea seriei de monografii dedicate fiziologiei normale și patologice, volumul „Fiziologia și fiziopatologia digestiei" cuprinde o amplă prezentare sintetică a cunoștințelor actuale într-un domeniu de importanță majoră pentru practica medicală.

Lucrarea redactată împreună cu un colectiv prestigios de specialiști gastroenterologi, este structurată în 3 părți, urmărind principalele etape ale procesului digestiv: etapa buco-faringo-esofagiană de pregătire fizică și de transport ale alimentelor, etapa gastrică de depozitare, continuare a modificărilor fizice și de început a transformărilor chimice și etapa intestinală de digestie propriu-zisă și de absorbție a constituenților alimentari.

Progresele recente în domeniul fiziologiei și fiziopatologiei digestiei și absorbției, sintetizate pe baza datelor din literatură și a experienței autorilor, furnizează premisele pentru înțelegerea mai profundă a patologiei și terapeuticii gastroenterologice.



LUCIAN BULIGESCU
BENEDICT GHEORGHESCU
IOAN PUŞCAŞ
I. TEODORESCU EXARCU

FIZIOLOGIA ŞI FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI

LUCIAN BULIGESCU
BENEDICT GHEORGHESCU
IOAN PUŞCAŞ
I. TEODORESCU EXARCU

FIZIOLOGIA ŞI FIZIO-PATOLOGIA DIGESTIEI

1982

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI

Coperta și supracoperta
ADRIAN CONSTANTINESCU

TABLA DE MATERII

ETAPA BUCO-FARINGO-ESOFAGIANĂ A DIGESTIEI

ETAPA GASTRICĂ A DIGESTIEI

ETAPA INTESTINALĂ A DIGESTIEI

CONTENTS

THE INTESTINAL STAGE OF DIGESTION

СОДЕРЖАНИЕ

РОТО-ГЛОТОЧНО-ПИШЕВОДНЫЙ ЭТАП ПИЩЕВАРЕНИЯ

ЖЕЛУДОЧНЫЙ ЭТАП ПИЩЕВАРЕНИЯ

ABREVIERI

AB — acizi biliari

ACTH — hormon adrenocorticotrop

ADN — acid dezoxiribonucleic

AEM — adenomatoză endocrină multiplă

AG-CoA — Complex acid gras-coenzimă A

APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) — Captarea şi decarboxilarea precursorilor aminici

APUD-FIF (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-formalin-induced fluorescence) — Captarea şi decarboxilarea precursorilor aminici cu fluorescenţă indusă prin formalină)

ARN — acid ribonucleic

ARNm — acid ribonucleic mesager

ATP — acid adenozintrifosforic

ATP-aza — adenozintrifosfataza

BER (Basic Electrical Rhythm) — ritmul electric bazal

BLS (Blind Loop Syndrome) — sindromul de ansă oarbă

cAMP — 3'—5' adenozin monofosfat ciclic

Ca^{2+} — ionul calciu

Ca B.P. (Calcium Binding Protein) — proteină calcipexică

CCK (PZ) — colecistokinină (pancreozimină)

Cl^- — ionul clor

cGMP — guanozin 3'—5' monofosfat ciclic

CR — coeficient respirator

CS — componenta secretorie

CTZ — Chemoreceptive Trigger Zone

EC — celule enterocromafine

EEG — electroencefalogramă

FAN — flavinadeninnucleotid

F.I. — factor intrinsec (Castle)

FMN — flavinmononucleotid

FSH (Follicle Stimulating Hormone) — hormonul foliculostimulant

G-13 — minigastrină

G-17 — gastrină obişnuită

G-33 — gastrină mare

G-40 — Big-big gastrină enorma

GC — glicocolat

GCDC — glicochenodeoxicolat

GDC — glicodeoxicolat

GH (Growth Hormone) — hormonul de creştere

GIP (Gastric Inhibitory Peptide) — peptidul gastroinhibitor

HCO_3^- — ionul bicarbonat

I^- — ionul iod

IRA — insuficienţă renală acută

IRC — insuficienţă renală cronică

LH (Luteinising Hormone) — hormonul luteinizant

β-LPH — β-lipotrofina

Ig — imunoglobuline

K^+ — ionul potasiu

MAO — monoaminooxidază

MCP — masa celulelor parietale

MCT (Medium Chain Triglyceride) — trigliceride cu lanț mediu

Mg^{2+} — ionul magneziu

MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) — hormonul melanocitostimulant

Na^{+} — ionul sodiu

NGF (Nerve Growh Factor) — factorul de creștere a nervilor

PG — prostaglandine

PG I — grupul I de pepsinogeni

PG II — grupul II de pepsinogeni

PP — polipeptidul pancreatic

PRL — prolactină

PTH — parathormon

RL (Rate Limiting) — etapa limitantă

SAO — sindromul de ansă oarbă

SMED — sindromul de malasimilație de etiologie digestivă

S.Z-E — Sindrom Zollinger-Ellison

TC — taurocolat

TCDC — taurochenodeoxicolat

TDC — taurodeoxicolat

VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) — polipeptidul intestinal vasoactiv

VLDL (Very Low Density Lipoproteins) — lipoproteine cu densitate foarte joasă

5-HT — 5-hidroxitriptamină (serotonină)

5-HTP — 5-hidroxitriptofan

25-HCC — 25-hidroxicolecalciferol

1,25-DHCC — 1,25-dihidroxicolecalciferol

INTRODUCERE

Creşterea şi dezvoltarea copilului şi menţinerea integrităţii organismului adultului necesită aportul permanent de substanţe energogenetice şi plastice, vitamine, apă şi electroliţi. Organismele simple de tipul protozoarelor îşi procură substanţele necesare vieţii prin difuziune şi fagocitoză şi, după ce le introduc în vacuole digestive, le degradează cu ajutorul enzimelor lisosomale pînă la elemente simple utilizabile. La animalele mai dezvoltate filogenetic apare o cavitate digestivă care comunică cu exteriorul printr-un orificiu unic, iar ulterior se dezvoltă tractul digestiv cu două orificii şi apar celule specializate pentru secreţia enzimelor digestive, unele diseminate în grosimea mucoasei gastro-intestinale, altele grupate în glande digestive mari. Concomitent, se dezvoltă şi mecanismele de reglare a activităţii tractului digestiv, iniţial formaţiuni nervoase intramurale, care controlează prin reflexe locale secreţia şi motricitatea, apoi mecanismele vegetative extrinseci, care coordonează activitatea întregului tract digestiv şi integrează funcţia de digestie cu alte activităţi ale organismului. Dacă cea mai mare parte a tractului digestiv este coordonată de către elemente ale sistemului vegetativ intrinsec şi extrinsec, deci, funcţionează inconştient, segmentele superior şi inferior, la nivelul cărora au loc ingestia alimentelor şi, respectiv, evacuarea reziduurilor digestiei, sînt controlate de sistemul nervos somatic, fiind conştiente. Recent s-a atras atenţia asupra unui alt sistem de reglare şi coordonare a activităţii digestive, reprezentat de diviziunea gastro-entero-pancreatică a sistemului endocrin difuz, ale cărui celule secretă hormoni cu importante acţiuni digestive prin mecanisme endocrine, paracrine şi neurocrine.

Sistemul digestiv este constituit din tractul digestiv şi glandele digestive anexe. Tractul digestiv este format dintr-un tub, avînd dimensiuni şi structură variabile, care primeşte, stochează şi degradează alimentele ingerate, pe măsură ce acestea sînt deplasate aboral, concomitent fiind absorbite substanţele necesare economiei organismului.

Structura tractului digestiv este în general omogenă, dar cu adaptări regionale specifice, condiţionate de funcţia diverselor segmente. Tractul

digestiv este constituit din 3 tunici suprapuse: mucoasă, submucoasă și musculară, iar în unele segmente există și o tunică seroasă peritoneală.

Mucoasa acoperă întreaga suprafață luminală a tractului digestiv, în unele segmente avînd în special rolul de a secreta mucusul necesar agregării particulelor endoluminale și lubrifierii suprafeței, pentru a permite propulsia conținutului fără a leza celulele mucoasei, în timp ce în alte segmente mucoasa prezintă invaginații, formînd glande ale căror celule secretă constituenți ai sucurilor digestive. Densitatea maximă a glandelor mucoasei este în stomac și intestinul subțire, unde au loc și cele mai importante procese de digestie. Unele dintre celulele mucoasei intestinului subțire prezintă modificări specifice structurale la nivelul membranei endoluminale (marginea „în perie"), care le permite să aibă atît activitate digestivă, prin enzimele inclavate în membrana plasmatică, cît și activitate absorbtivă. Mucoasa tractului digestiv conține și numeroase formațiuni receptoare, precum și celule ale sistemului endocrin difuz, care, stimulate de cantitatea și proprietățile fizico-chimice ale conținutului luminal, produc descărcări de mediatori chimici și hormonali influențînd adecvat secreția și motilitatea digestivă.

Musculatura tractului digestiv este constituită în cea mai mare parte din fibre musculare netede, excepție făcînd doar musculatura cavității bucale, a faringelui și a 1/3 superioare a esofagului, precum și sfincterul anal extern, care sînt alcătuite din fibre musculare striate. Musculatura netedă este structurată în două planuri, un strat intern circular și un strat extern longitudinal, discontinuu la nivelul coloniului unde formează teniile. Prin contracția musculaturii netede din peretele tractului digestiv se produc mișcări, unele de segmentare, care permit amestecul optim al alimentelor cu sucurile digestive și favorizează absorbția constituenților rezultați prin procesele digestive, altele propulsive, care transportă aboral conținutul endoluminal lent și progresiv pînă în colonul stîng, atît timp cît mai există încă constituenți care trebuie să fie absorbiți și apoi periodic, rapid și pe distanțe mai lungi, uneori pînă în rect pentru declanșarea reflexului defecației. În anumite zone „strategice" s-au descris sfinctere (esofagian, cardial, piloric, ileocecal, anal), considerate mai de mult a avea o importanță fundamentală pentru controlul tranzitului digestiv. Unele dintre sfinctere sînt mai mult funcționale decît anatomice și se pare că importanța lor a fost exagerată, deoarece exereza lor chirurgicală nu a provocat perturbări semnificative ale tranzitului. Timpul cît stagnează alimentele într-un segment digestiv este reglat prin mecanisme complexe neurovegetative și endocrine, iar sensul unic al deplasării conținutului intraluminal este consecința motricității tractului digestiv și nu a sfincterelor.

Glandele digestive mari, care își descarcă secrețiile în tractul diges-

tiv (glandele salivare, pancreasul exocrin și ficatul) au structuri și importanță diferite în cadrul proceselor de digestie și absorbție. Astfel, glandele salivare mari, constituite din celule seroase (parotidele), predominant mucoase (sublinguale) sau avînd structură mixtă (submaxilarele), secretă cantități variate de salivă cu compoziție biochimică condiționată de proprietățile fizico-chimice ale alimentelor introduse în gură. Rolurile salivei constau mai ales în modificări fizice ale alimentelor, întrucît timpul scurt cît stau alimentele în gură nu permite o activitate digestivă semnificativă, saliva avînd de altfel și un conținut enzimatic redus. Pancreasul exocrin, glandă cu structură acinoasă, similară celei a glandelor salivare, secretă un suc alcalin, conținînd toate enzimele necesare pentru hidroliza diverșilor polimeri alimentari, de aceea importanța sa în digestie este cu totul deosebită. Ficatul, prin activitatea hepatocitelor, elaborează bila, un lichid alcalin lipsit de enzime digestive, dar conținînd acizii biliari, elemente fundamentale pentru digestia și mai ales pentru absorbția lipidelor.

Alimentele, ingerate în cantități controlate de echilibrul dinamic dintre activitatea centrilor hipotalamici ai foamei și sațietății, sînt constituite din polimeri complecși care, pentru a putea intra în *pool*-ul metabolic al organismului trebuie să fie despecificați pînă la stadiul de monomeri nespecifici absorbabili. Acest proces este favorizat de anumite transformări fizice, care constau, pe de o parte, în fragmentarea alimentelor în particule cît mai mici, pentru a oferi o suprafață cît mai mare acțiunii enzimelor hidrolitice digestive și, pe de altă parte, în amestecul prelungit al conținutului intraluminal cu sucurile digestive, pentru ca enzimele să poată acționa optimal.

Tractul digestiv împreună cu glandele digestive mari, datorită activității sinergice și complementare a mecanismelor nervoase (intrinseci și extrinseci) și a hormonilor gastrointestinali, constituie o unitate morfofuncțională, în cadrul căreia fiecare etapă este pregătită de către etapa precedentă și, la rîndul ei, pregătește etapa care îi urmează. Această caracteristică are o importanță deosebită atît în fiziologia cît și în fiziopatologia digestivă. Digestia se desfășoară, deci, ca un proces neîntrerupt pînă la produșii simpli (monomeri), ultimele etape ale procesului fiind strîns corelate cu procesele de absorbție. Împărțirea procesului în mai multe etape este deci artificială, ea fiind necesară doar pentru prezentarea mai didactică a imensului material acumulat în acest domeniu.

Etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei este caracterizată mai ales prin modificările fizice pe care le suferă alimentele introduse în gură. Masticația și insalivația alimentelor au rolul de a favoriza fragmentarea și apoi conglutinarea fragmentelor prin mucus și formarea bolului alimentar, a cărui propulsie pînă în

stomac se realizează prin actul deglutiției. Mecanismele reflex condiționate și stimularea receptorilor buco-faringo-esofagieni prin contactul cu bolul alimentar și cu constituenții alimentari dizolvați în salivă, amplifică și întrețin secreția salivară și îi influențează compoziția și în același timp activează funcțiile segmentelor digestive subiacente.

Afecțiunile care alterează cele 3 procese ce au loc în această etapă (masticația, salivația și deglutiția) vor avea consecințe diferite asupra digestiei. Tulburările masticației, urmate de deglutiția unor fragmente alimentare insuficient prelucrate fizic nu exercită de obicei influențe nocive asupra etapelor următoare ale digestiei. În schimb, tulburările secreției salivare, în special hiposau asialia, îngreunează deglutiția sau chiar o fac imposibilă. În sfîrșit, tulburările funcționale sau leziunile organice ale canalului faringo-esofagian pot determina alterări ale progresiei bolului alimentar, care pot ajunge pînă la imposibilitatea hrănirii bolnavului pe cale orală.

Etapa gastrică a digestiei, care începe odată cu ajungerea bolurilor alimentare în stomac, este caracterizată atît prin modificări fizice cît și chimice. În timpul ingestiei alimentelor stomacul se destinde activ, prin mecanisme nervoase și hormonale, stocînd alimentele ingerate — relaxarea adaptativă. Apoi se declanșează contracții peristaltice care disociază bolurile alimentare și amestecă îndelung fragmentele alimentare cu sucul gastric, pînă ce se constituie o masă semilichidă — chimul gastric. În acest timp acționează enzimele hidrolitice ale sucului gastric, în special asupra proteinelor, acțiunea lor fiind mai mult pregătitoare pentru adevărata digestie, care are loc în intestinul subțire. Rolurile fundamentale ale stomacului în digestie constau, deci, în stocarea alimentelor, continuarea transformării lor fizice, impregnarea cu suc gastric și evacuarea fracționată și ritmică a chimului acid în duoden. Funcția digestivă a stomacului apare a fi de importanță secundară, deoarece pierderea activității gastrosecretorii nu este urmată de consecințe nocive semnificative asupra digestiei.

Patologia gastrică este dominată de inflamațiile acute și cronice ale mucoasei gastrice și mai ales de ulcerele peptice, care produc atît tulburări secretorii cît și motorii. Mecanismele patogenetice ale ulcerelor (gastric sau duodenal) nu sînt încă elucidate, de altfel existînd încă divergențe de opinii dacă este vorba de o singură boală sau de boli care au în comun leziunea ulceroasă, dar diferă între ele prin multe aspecte etiopatogenetice. Chirurgia gastrică de exereză sau de reglare, larg practicată mai ales în ulcerele peptice, a creiat un nou capitol de patologie, tulburările postoperatorii, instalate cu frecvență destul de ridicată după unii autori, creind probleme terapeutice uneori foarte dificile. În sfîrșit un capitol nou este cel al fiziopatologiei gastrinei, cel mai bine stu-

diat dintre hormonii gastro-intestinali. Patologia gastrică frecventă și complexă poate provoca alterări ale etapei gastrice a digestiei prin tulburările secretorii și motorii, prin regimul și tratamentul medicamentos prescris și prin alterarea desfășurării fazei intestinale a digestiei.

Etapa intestinală a digestiei, cea mai importantă și mai complexă, debutează în lumenul intestinal și se continuă la nivelul membranei „în perie“ a enterocitelor și chiar în interiorul acestor celule. Digestia intraluminală se realizează sub acțiunea enzimelor pancreatice, care, în prezența sărurilor biliare și în mediul alcalin intestinal, degradează succesiv diverșii polimeri alimentari și produșii de digestie rezultați prin acțiunea enzimelor care au acționat în etapele precedente, pînă la stadiul de oligomeri (dizaharide, oligopeptide, di- și monogliceride etc.). Digestia sub acțiunea enzimelor pancreatice continuă și în timpul cît acești compuși străbat glicocalixul și se desăvîrșește la nivelul marginii „în perie“ a enterocitelor, sub acțiunea enzimelor atașate feței luminale a membranei plasmatice, iar unele oligopeptide, absorbite ca atare, sînt scindate de către enzimele intracitoplasmatice enterocitare. Constituenții simpli rezultați ai proceselor de digestie ajung prin mecanisme complexe, specifice și/sau nespecifice, să străbată epiteliul mucoasei intestinale și să intre în economia organismului pe cale sanguină și limfatică.

Procesele de digestie, strîns corelate cu cele de absorbție, continuă de-a lungul întregului intestin subțire, chimul care ajunge în colon fiind aproape lipsit de substanțe energogenetice și plastice, dar conținînd încă o cantitate apreciabilă de apă și electroliți care se va resorbi în colonul proximal. Resturile alimentare nedigerabile, împreună cu detritusuri celulare și o mare cantitate de germeni sînt compactate și stocate în colonul distal, pînă cînd, sub influența mișcărilor de transport în masă, vor fi propulsate pînă în rect și, declanșînd reflexul defecației, vor fi evacuate.

Etapa intestinală a digestiei, asociată cu absorbția, poate fi dereglată, uneori consecutiv unor afecțiuni care tulbură funcțiile motorii și secretorii gastrice, dar cel mai frecvent se tulbură din cauza unor afecțiuni ale ficatului, pancreasului sau intestinului. Scăderea sintezei de săruri biliare, creșterea eliminării sau distrugerii lor intraluminale și colestaza intra- sau extrahepatică sînt mecanisme care tulbură profund digestia și absorbția lipidelor și în mai mică măsură și a protidelor. Insuficiența enzimatică pancreatică, prin modificări de secreție, excreție, diluție, sau distrugere intraluminală, va avea aceleași consecințe nocive. Cauzele cele mai frecvente de tulburare a etapei intestinale a digestiei sînt însă afecțiunile intestinale de diverse etiologii, sau afectările intestinale în cadrul unor boli sistemice, care

alterează parțial sau global funcțiile de digestie, absorbție, timpul de contact al chimului cu mucoasa intestinală, sau transportul substanțelor absorbite în circulația sanguină și limfatică. Deoarece descrierea fiziopatologiei acestor diverse afecțiuni ar depăși cadrul acestei lucrări, într-un capitol de sinteză sînt prezentate consecințele acestor afecțiuni asupra digestiei și absorbției. De asemenea sînt prezentate separat consecințele intervențiilor chirurgicale de exereză asupra intestinului subțire și gros. În încheiere se inseră un capitol cu datele actuale asupra fiziopatologiei hormonilor gastro-intestinali, problemă extrem de interesantă care va aduce probabil în anii următori multe schimbări în concepțiile actuale asupra fiziologiei și fiziopatologiei digestive.

etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei

Activitatea digestivă începe imediat după [illegible] hranei, act conştient care dispare la animalele decorticate [illegible] tirea alimentelor pentru etapele următoare ale dige[illegible]. Alimentele introduse în gură [illegible] cantitate de salivă secretată prin mecanisme reflex condiţionate şi, prin stimularea receptorilor bucali, declanşează masticaţia şi intensifică secreţia salivară.

Masticaţia, proces extrem de complex declanşat voluntar şi putînd fi oprit oricînd de asemenea voluntar, constă într-o secvenţă perfect coordonată de mişcări ale mandibulei pe masivul maxilofacial, astfel încît alimentele introduse între arcadele dentare, prin mişcări adecvate ale limbii şi musculaturii obrajilor, să fie fragmentate în particule cît mai mici. Reglarea şi integrarea mişcărilor mandibulare cu cele ale limbii şi musculaturii obrajilor se face de către centrii din trunchiul cerebral, care primesc aferenţe atît de la nivelul receptorilor bucali cît şi de la centrii superiori (formaţiunea reticulată, sistemul limbic, cortexul cerebral) şi, la rîndul lor, adaptează activitatea masticatorie în funcţie de calităţile fizice şi chimice ale alimentelor introduse în gură. Masticaţia produce fragmentarea progresivă a alimentelor, oferind o suprafaţă mai mare acţiunii enzimelor digestive şi astfel favorizînd desfăşurarea etapelor următoare ale digestiei.

Secreţia salivară, declanşată încă [illegible] fi ajuns în gură şi stimulată intens prin contactul alimentelor cu receptorii bucali, este perfect adaptată cantitativ şi calitativ în funcţie de proprietăţile fizice şi chimice ale alimentelor. Prin bogatul său conţinut în apă, saliva impregnează şi înmoaie alimentele, uşurînd procesul masticaţiei, iar prin mucusul pe care îl conţine favorizează formarea bolului alimentar, cînd fragmentarea produsă de masticaţie a atins un anumit nivel, şi lubrefiază bolul, permiţînd deglutiţia fără a leza mucoasele digestive. Acţiunea digestivă propriu-zisă a salivei este redusă, dată fiind starea alimentelor, care sînt încă nepregătite pentru digestie, sărăcia salivei în enzime digestive, singura enzimă activă pe care o conţine fiind o α-amilază (ptialina), şi mai ales timpul scurt cît stau alimentele în gură. Acţiunea ptialinei continuă însă în stomac pînă ce sucul gastric acid impregnează complet alimentele şi inactivează enzima. Un rol digestiv important al salivei se datorează dizolvării unor constituenţi alimentari, care astfel pot influenţa receptorii buco-linguali, stimulînd apetitul alimentar, dar şi activitatea secretoare a glandelor din segmentele digestive subiacente.

Deglutiţia are loc după ce, prin acţiunea masticaţiei şi insalivării, s-a

[illegible] parţial sau global funcţiile de [illegible], [illegible], timpul de contact al [illegible] cu mucoasa intestinală, sau transportul substanţelor [illegible] în circulaţia sanguină şi [illegible]. Deoarece descrierea fiziopatologiei acestor diverse afecţiuni ar depăşi cadrul acestei lucrări, într-un capitol de sinteză sînt prezentate consecinţele acestor afecţiuni asupra digestiei şi absorbţiei. De asemenea sînt prezentate separat consecinţele intervenţiilor chirurgicale de exereză asupra intestinului subţire şi gros. În încheiere se inseră un capitol cu datele actuale asupra fiziopatologiei hormonilor gastro-intestinali, problemă extrem de interesantă care va aduce probabil în anii următori multe schimbări în concepţiile actuale asupra fiziologiei şi fiziopatologiei d[illegible]

Activitatea digestivă începe imediat după prehensiunea hranei, act conştient care dispare la animalele decorticate, şi are ca rezultat pregătirea alimentelor pentru etapele următoare ale digestiei. Alimentele introduse în gură găsesc aici o anumită cantitate de salivă secretată prin mecanisme reflex condiţionaate şi, prin stimularea receptorilor bucali, declanşează masticaţia şi intensifică secreţia salivară.

Masticaţia, proces extrem de complex declanşat voluntar şi putînd fi oprit oricînd de asemenea voluntar, constă într-o secvenţă perfect coordonată de mişcări ale mandibulei pe masivul maxilofacial, astfel încît alimentele introduse între arcadele dentare, prin mişcări adecvate ale limbii şi musculaturii obrajilor, să fie fragmentate în particule cît mai mici. Reglarea şi integrarea mişcărilor mandibulare cu cele ale limbii şi musculaturii obrajilor se face de către centrii din trunchiul cerebral, care primesc aferenţe atît de la nivelul receptorilor bucali cît şi de la centrii superiori (formaţiunea reticulată, sistemul limbic, cortexul cerebral) şi, la rîndul lor, adaptează activitatea masticatorie în funcţie de calităţile fizice şi chimice ale alimentelor introduse în gură. Masticaţia produce fragmentarea progresivă a alimentelor, oferind o suprafaţă mai mare acţiunii enzimelor digestive şi astfel favorizînd desfăşurarea etapelor următoare ale digestiei.

Secreţia salivară, declanşată încă înainte ca alimentele să fi ajuns în gură şi stimulată intens prin contactul alimentelor cu receptorii bucali, este perfect adaptată cantitativ şi calitativ în funcţie de proprietăţile fizice şi chimice ale alimentelor. Prin bogatul său conţinut în apă, saliva impregnează şi înmoaie alimentele, uşurînd procesul masticaţiei, iar prin mucusul pe care îl conţine favorizează formarea bolului alimentar, cînd fragmentarea produsă de masticaţie a atins un anumit nivel, şi lubrefiază bolul, permiţînd deglutiţia fără a leza mucoasele digestive. Acţiunea digestivă propriu-zisă a salivei este redusă, dată fiind starea alimentelor, care sînt încă nepregătite pentru digestie, sărăcia salivei în enzime digestive, singura enzimă activă pe care o conţine fiind o α-amilază (ptialina), şi mai ales timpul scurt cît stau alimentele în gură. Acţiunea ptialinei continuă însă în stomac pînă ce sucul gastric acid impregnează complet alimentele şi inactivează enzima. Un rol digestiv important al salivei se datorează dizolvării unor constituenţi alimentari, care astfel pot influenţa receptorii buco-linguali, stimulînd apetitul alimentar, dar şi activitatea secretoare a glandelor din segmentele digestive subiacente.

Deglutiţia are loc după ce, prin acţiunea masticaţiei şi insalivării, s-a

format bolul alimentar și constă într-o serie de reflexe, care au ca rezultat transportul bolului alimentar din gură pînă în stomac. Declanșată reflex și conștient, prin stimularea receptorilor istmului buco-faringian de către bolul alimentar, deglutiția devine apoi exclusiv reflexă și scapă de sub controlul voluntar, bolul ajuns în faringe fiind preluat și împins prin mișcări peristaltice pînă în stomac. Această extrem de complexă activitate, care constă în contracția secvențială, perfect ordonată a numeroși mușchi, inițial striați apoi netezi, este coordonată de un centru bulbar al deglutiției, pe baza informațiilor primite de la receptorii buco-faringo-esofagieni și a comenzilor de la centrii superiori ai SNC. Acestor influențe nervoase li se adaugă în segmentele esofagiene inferioare și pentru controlul „sfincterului" esogastric influențele încă insuficiente precizate, ale hormonilor gastro-intestinali.

MASTICAȚIA

Masticația este un proces extrem de complex, care constă în fragmentarea mecanică a alimentelor solide și semisolide introduse în gură, concomitent cu impregnarea și înmuierea lor cu salivă. Prin aceste modificări mecanice, alimentele sînt pregătite pentru procesele de digestie ulterioare, fragmentarea permițînd o mai bună amestecare cu sucurile digestive și oferind o suprafață mai mare acțiunii diverselor enzime, în același timp protejînd mucoasele digestive superioare de acțiunea nocivă a fragmentelor alimentare înghițite nemestecat (excoriații ale mucoaselor faringo-esofagiene, contracții spastice dureroase ale esofagului, dureri epigastrice, întîrzieri în evacuarea stomacului etc.). Deplasarea alimentelor în gură în timpul masticației stimulează receptorii bucali, iar senzațiile plăcute gustative și olfactive stimulează activitatea secretoare salivară (4), gastrică și pancreatică, contribuind la o mai bună și mai rapidă digestie. Edentația și protezele inadecvate au fost făcute răspunzătoare de malnutriția bătrînilor, iar masticația defectuoasă și incompletă a fost bănuită că deține un rol favorizant în patogenia ulcerelor gastro-duodenale. O serie de cercetări au investigat importanța masticației asupra digestiei a 29 alimente administrate oral, mestecate sau nemestecate, în saci de bumbac, care au fost recuperați din fecale și analizați. S-a constatat că 18 alimente, între care carnea, cartofii, carotele au fost doar parțial digerate și absorbite, dacă au fost administrate nemestecate, în timp ce peștele, ouăle, pîinea au fost bine digerate, indiferent dacă erau mestecate sau nu (9).

Procesul masticației constă din variate mișcări ale mandibulei pe masivul maxilofacial, mișcări prin care sînt aduse în contact suprafețe ocluzale ale arcadelor dentare inferioare și superioare și sînt prelucrate mecanic alimentele, introduse permanent la nivelul suprafețelor triturante prin activitatea coordonată a musculaturii limbii și a celei oro-faciale.

Mișcările mandibulei sînt foarte variate, deoarece omul fiind omnivor a trebuit să-și însușească diverse tipuri de mișcări pentru a putea mastica diferitele alimente. Astfel, masticația constă din mișcări ritmice de ridicare și coborîre a mandibulei, combinate cu mișcări de propulsie și retropulsie și cu mișcări de lateralitate (diducție), cărora li se asociază mișcările coordonate ale limbii, buzelor și obrajilor. Aceste variate mișcări sînt rezultatul contracțiilor succesive și perfect coordonate ale musculaturii masticatorii principale și ale celei accesorii (linguo-oro-faciale).

Clasic se admite că fiecare mișcare mandibulară este realizată de un anumit grup muscular. Astfel, mușchii ridicători: maseterul, temporalul (fasciculele anterior și mijlociu), pterigoidianul intern, inervați de ramura

mandibulară a nervului trigemen, prin activitatea lor combinată, realizează ridicarea mandibulei, acționînd în 2 timpi: în primul, pornind de la starea de repaus tonic, ce menține gura închisă, sînt aduse în contact suprafețe ocluzale ale arcadelor dentare, iar în al doilea timp, sub influența unui impuls suplimentar de contracție, se dezvoltă presiunea masticatorie efectivă necesară. Mușchii acționează simetric și produc o contracție de tip tetanic, la fel ca a oricărui alt mușchi striat, forța contracției fiecărui mușchi depinzînd de numărul de unități motorii în activitate. Mușchii coborîtori ai mandibulei sînt digastricul (pîntecele anterior), milohioidianul și geniohioidianul, primii doi inervați de nervul milohioidian provenit din ramura mandibulară a trigemenului și ultimul dintr-o ramură a nervului hipoglos. Acești mușchi, pentru a putea coborî mandibula, trebuie ca osul hioid să fie în prealabil fixat prin contracția mușchilor subhioidieni (omohioidianul, tirohioidianul și sternohioidianul), inervați din ramuri ale nervului hipoglos. Contracția bilaterală a mușchilor pterigoidieni externi contribuie de asemenea la coborîrea mandibulei, iar contracția unilaterală, concomitent cu cea a pterigoidianului intern ipsilateral, produce rotirea mentonului de partea opusă. Contracția alternativă a pterigoidienilor externi realizează mișcările de diducție, la care contribuie și contracția ipsilaterală a temporalului (fasciculul posterior), digastricul (pîntecele anterior), milohioidianul și geniohioidianul. Propulsia mandibulei este rezultatul contracției simultane a pterigoidienilor interni și externi, iar retropulsia a contracției temporalilor (fasciculul mijlociu) și a geniohioidienilor.

Cercetări mai recente au precizat că musculatura masticatorie are o structură heterogenă și ca atare mușchii nu sînt unități funcționale omogene. De aceea, nici mișcările mandibulare nu sînt succesiuni ritmice simple de ridicare și coborîre, datorate contracției alternative a mușchilor ridicători și coborîtori, ci combinații complexe ale diverselor mișcări elementare de ridicare-coborîre, propulsie-retropulsie, diducție. Este mai corect ca fiecare fascicul muscular să fie considerat ca un element

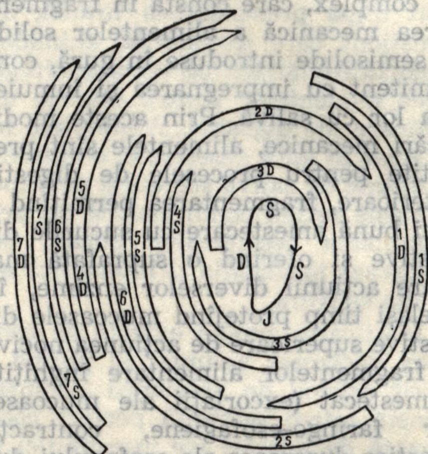


Fig. 1 — Activitățile musculare și ciclul masticator. În centrul figurii este reprezentată traiectoria punctului incisiv în plan frontal în timpul unui ciclu masticator (S — sus, J — jos, D — dreapta, S — stînga). A fost reprezentată porțiunea ciclului masticator în timpul căreia sînt activi digastricul (1), pterigoidianul intern (2), pterigoidianul extern (3), maseterul și zigomatico-mandibularul (4), temporalul profund (5), porțiunea suprazigomatică a temporalului (6) și temporalii superficiali și mijlocii (7). D și S identifică activitățile mușchilor din dreapta și stînga (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

component al unui „hamac muscular", care suspendă mandibula în mișcare (21). Într-adevăr nu se poate descrie acțiunea pterigoidianului extern ca o unitate, deoarece fasciculul inferior acționează concomitent

cu coborîtorii, fasciculul superior cu ridicătorii, iar activitatea mușchiului în totalitate este reprezentată de suma activității contrare a celor 2 fascicule (30). Aceeași remarcă este valabilă și pentru mușchiul temporal, format din fascicule a căror contracție are loc separat și provoacă mișcări variate ale mandibulei.

Concepția de „hamac muscular" implică participarea tuturor fasciculelor mușchilor ridicători, care primesc inervația motorie prin nervul trigemen, dar și a musculaturii care coboară mandibula și este inervată de facial și de hipoglos, precum și a celorlalți mușchi care fixează poziția osului hioid și sînt inervați din plexul cervical. Trebuie adăugată și musculatura limbii, a buzelor și obrajilor, inervată de hipoglos și, respectiv, de facial, care asigură introducerea fragmentelor alimentare între arcadele dentare și, după transformarea lor mecanică, contribuie la formarea bolului alimentar (44), (fig. 1).

Masticația include mai multe procese de prelucrare mecanică a hranei.

Tăierea hranei, realizată de către incisivi, începe cu o mișcare de retropulsie, datorată contracției fasciculului posterior al temporalilor, după care sub acțiunea ridicătorilor are loc propulsia și ridicarea mandibulei, care apropie incisivii și secționează hrana. Apoi mandibula revine în poziția de ocluzie centrată și ciclul se reia. Cînd alimentele sînt mai rezistente, ridicarea mandibulei este urmată de o retropulsie bruscă, realizînd o mișcare de strivire.

Zdrobirea hranei este efectuată de premolari, ca urmare a ridicării mandibulei, după care se revine la ocluzia centrată și poate începe un nou ciclu.

Măcinarea hranei se realizează în special de către molari prin mișcări de diducție, care au loc alternativ. Dinții descriu arcuri de cerc avînd centrul înapoia condilului din partea activă, care se rotește pe loc, în timp ce condilul din partea opusă basculează în jos și înainte. Apoi alimentele sînt plasate în partea opusă, unde sînt supuse unui proces similar de măcinare.

Ciclurile masticatorii

Cercetări efectuate asupra ocluziei dentare la om au adus o serie de precizuni asupra mișcărilor de masticație. Astfel analiza traiectoriei punctului interincisiv inferior a dovedit că în timpul masticației, acesta descrie elipse succesive, revenind ritmic la punctul de plecare, această traiectorie constituind un ciclu masticator.

În timpul unui ciclu masticator tipic, analiza în plan frontal arată că punctul incisiv coboară, depărtîndu-se ușor de partea opusă celei unde are loc masticația, continuă să coboare îndreptîndu-se spre partea activă, apoi mandibula începe să urce, punctul incisiv urcă și el, rămînînd de aceeași parte, iar cînd dinții de partea activă intră în contact punctul incisiv revine brusc pe linia mediană. Murphy a divizat ciclul masticator în următoarele faze: faza preparatoare, corespunzătoare coborîrii punctului incisiv, faza de contact cu bolul alimentar, reprezentată de începutul urcării, faza de strivire este cea de urcare a punctului incisiv înainte de contactul dentar, faza de măcinare este cea a părții superioare a ciclului, iar faza de ocluzie centrată este cea care încheie ciclul (32)

(33) (Fig. 2). În plan sagital, punctul incisiv descrie în timpul unui ciclu masticator tot o elipsă, dar faza preparatoare este situată mai înainte de cea de strivire. În sfîrşit, în plan orizontal punctul incisiv se îndreaptă de la început înapoi şi spre partea inactivă, în faza de strivire revine la poziţia activă şi înainte, pentru a se reîntoarce apoi la ocluzia centrată (27). Deci, în timpul unui ciclu masticator, punctul incisiv coboară, îndreptîndu-se înapoi şi spre partea inactivă, apoi urcă îndreptîndu-se spre partea activă şi înainte, după care revine la poziţia de ocluzie centrată (Fig. 2). Ciclurile se succed şi, în plan frontal traiectoria descendentă (faza preparatoare) se efectuează cînd la dreapta, cînd la stînga, după cum ciclul se termină în diducţie stîngă sau dreaptă.

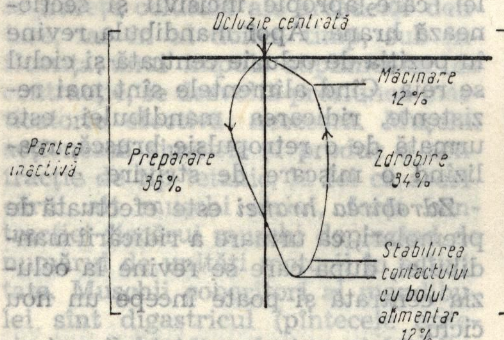


Fig. 2 — **Ciclul masticator. S-a reprezentat după Murphy traiectoria punctului incisiv pe plan frontal în cursul unui ciclu, procentele arătînd durata fiecărei faze (reprodusă după Fontenelle A şi Woda A., 1976).**

Deplasările unui punct situat la mijlocul condilului sînt importante în timpul masticaţiei, condilul deplasîndu-se dinapoi înainte şi de sus în jos de-a lungul unei traiectorii care poate ajunge la 8 mm lungime, iar curbele obţinute în proiecţie pe plan frontal şi orizontal evidenţiază deplasarea laterală a condililor. Analiza comparativă a traiectoriei punctului incisiv şi a celui condilian arată, că în cursul unui ciclu condilul de partea activă se îndreptă înainte şi în jos, rămînînd în poziţie internă. Apoi este dirijat înafară (cînd punctul incisiv este cel mai jos), după care revine în sus şi înapoi, rămînînd în poziţie externă. În proiecţie orizontală apare cu claritate mişcarea de circumducţie efectuată de condilul de partea activă. Din analiza comparativă a deplasărilor punctului interincisiv şi a celui condilian reiese că traiectoria descrisă în timpul primei părţi a ciclului masticator depinde în primul rînd de anatomia ocluzală (13).

Ciclurile masticatorii, prezente la toţi oamenii dar cu mari variaţii interindividuale, au forme şi amplitudini diferite, în funcţie de tipul alimentului mestecat şi de starea de preparare a bolului alimentar ca urmare a ciclurilor precedente (12). Durata medie a unui ciclu este ceva mai mică de o secundă (4), dar cu mari variaţii, atît de la un subiect la altul cît şi în funcţie de alimentul masticat. Ciclurile masticatorii îşi modifică caracteristicile la cei cu malocluzii serioase, la care s-a observat o încetinire importantă în apropierea poziţiei de ocluzie centrată şi o durată diferită a pauzei (12).

Cercetările efectuate au precizat că 80% din subiecţii examinaţi mestecau unilateral alternativ, 12% mestecau numai de o singură parte şi restul de 8% aveau o masticaţie bilaterală, alimentele fiind sfărîmate atît pe partea dreaptă cît şi pe cea stîngă, ceea ce implică mai ales mişcări de sus în jos şi foarte puţine mişcări transversale (37).

Nivelul masticaţiei alimentelor depinde în primul rînd de specie, cîinele şi pisica mestecînd hrana doar pînă ce se ajunge la fragmente care pot fi înghiţite, în timp ce omul continuă masticaţia pînă la fragmente de cîţiva mmc. La om masticaţia mai depinde de o serie de alţi factori printre care: natura alimentelor, obişnuinţă, educaţie, eventual conversaţii în timpul mesei etc., dar este condiţionată mai ales de suprafaţa totală a contactelor ocluzale în intercuspidare maximă.

Eficienţa masticaţiei se apreciază pe baza compoziţiei granulometrice a unui bol alimentar eliminat după un anumit număr de mişcări de mestecare a unui aliment test. Determinată prin procentul din bol reţinut de site cu ochiuri progresiv descrescînde („indexul masticator"), eficienţa masticaţiei depinde atît de suprafaţa de contact a dinţilor celor 2 arcade, cît şi de forţele dezvoltate de muşchii masticatori (1). Forţa maximală pe care o pot dezvolta aceşti muşchi poate fi calculată teoretic pe baza suprafeţei de secţiune musculară. Cunoscînd că forţa dezvoltată de un cm^2 de suprafaţă musculară este apreciată la 10 kg şi suprafaţa de secţiune a maseterului este de aproximativ 7,5 cm^2, a temporalului de 8 cm^2 şi a pterigoidianului intern de 4 cm^2, forţa totală pe care o pot dezvoltă muşchii ridicători ai mandibulei este de aproximativ 400 kg (16).

Trebuie să se ţină seama şi de sistemul de pîrghii, care modifică forţa efectivă de ridicare a mandibulei în raport cu punctul de aplicare a rezistenţei şi cu punctul fix, deoarece sprijinul articular alcătuieşte, împreună cu forţa dezvoltată de musculatură şi cu rezistenţele opuse de alimentele aflate între suprafeţele triturante, un sistem complex de pîrghii. Ridicarea şi coborîrea mandibulei, realizează o pîrghie de ordinul III, punctul de sprijin fiind la nivelul articulaţiilor temporo-mandibulare care acţionează simetric, forţa este aplicată în locul de inserţie a muşchilor ridicători ai

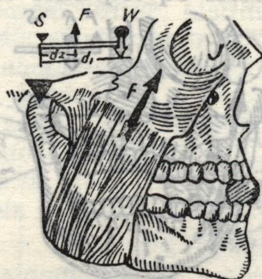


Fig. 3 — Pîrghie de ordinul II, asemănătoare unui spărgător de nuci. Una din articulaţiile temporo-mandibulare devine punct de sprijin (A), cealaltă punct de aplicare a forţei (↗), rezistenţa (R) fiind plasată între ele (reprodusă după Silverman 1959).

madibulei, iar rezistenţa este reprezentată de alimentele dintre arcadele dentare (fig. 3). Cu cît alimentul de mestecat este plasat mai aproape de articulaţie, cu atît va fi mai mare forţa dezvoltată. Dacă cele 2 articulaţii temporo-mandibulare nu execută mişcări simetrice, una servind ca punct fix, atunci mandibula este ridicată şi coborîtă numai prin mişcări executate în cealaltă articulaţie devenită punct de aplicaţie a forţei, rezistenţa (alimentul de mestecat) fiind plasată între aceste două puncte (fig. 4). Se realizează astfel o pîrghie de ordinul II, care face posibilă aplicarea unei forţe mai mari decît cea a contracţiei musculare şi mai mare decît cea dezvoltată de o pîrghie de ordinul III. Dacă bolul alimentar este plasat în dreptul celui de al doilea molar, va fi supus unei forţe generate de acţiunea unei pîrghii atît de ordinul II cît şi de ordinul III (41) (fig. 5).

Prin cercetări cu un gnatodinamometru — aparat care plasat între arcadele dentare măsoară forța de mușcare — s-a constatat că cea mai mare forță de mușcare o au primii molari (limite 29—50 kg), iar premolarii și incisivii au o forță mult mai mică (11—23 kg). Dinții posteriori au o forță de mușcare mai mare, fiind mai apropiați de inserția ridicătorilor mandibulei, iar la femei forța de mușcare dezvoltată de molari este doar de 2/3 față de cea a bărbaților. Distanța inițială crescută între dinți mărește forța mușcăturii din cauza stimulării mai puternice a fusurilor neuromusculare, sau, mai probabil, pentru că mușchii se contractă mai puternic dacă alungirea inițială este mai mare. Forța musculară este limitată prin stimularea preso- și algoreceptorilor, dar prin antrenament sistematic ea poate crește pînă la dublu, dovedind că în condiții obișnuite se utilizează doar parțial capacitatea mecanică a aparatului masticator. La cîini, care zdrobesc oasele cu dinții, forța dezvoltată prin contracția musculaturii poate ajunge pînă la 400 kg, în timp ce la om în timpul masticației obișnuite se dezvoltă o forță de 6—30 kg (16).

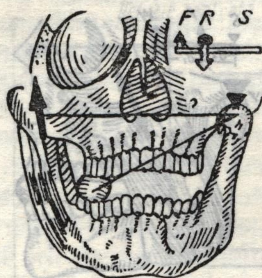


Fig. 4 — Pîrghie de ordinul III, realizată de articulația temporo-mandibulară, mușchii maseter și pterigoidianul intern (→) și alimentul dintre arcadele dentare. Articulația temporo-mandibulară este punctul de sprijin (S), inserția mandibulară a mușchilor ridicători este punctul de aplicare a forței (F), iar alimentele dintre arcade, punctul de aplicare a rezistenței (W) (reprodusă după Silverman 1959).

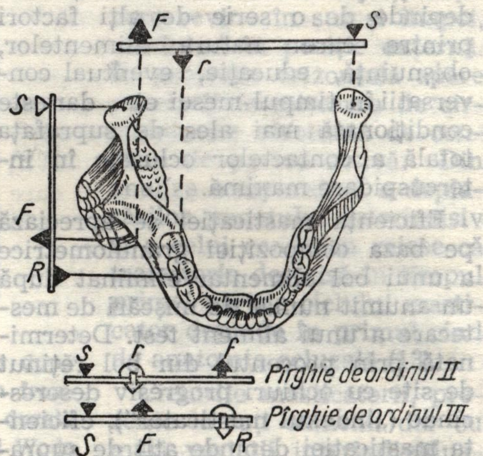


Fig. 5 — Pîrghie de ordinul II (f.r.s.) și de ordinul III (F.R.S.), atunci cînd alimentul este plasat de o parte în dreptul celui de al doilea molar și asupra lui acționează forțele generate de ambele pîrghii (reprodusă după Silverman 1959).

Reglarea masticației

Masticația constă din mișcări ritmice de coborîre și ridicare a mandibulei, cărora li se adaugă mici deplasări laterale și antero-posterioare, concomitent cu activități motorii adecvate ale musculaturii linguale și oro-faringiene pentru dirijarea fragmentelor alimentare între suprafețele ocluzale. Aceste multiple mișcări, perfect ordonate secvențial, sînt reglate și coordonate prin mecanisme conștiente și reflexe extrem de complexe.

Cercetările asupra reglării masticației au fost inaugurate de Sherrington (1917), care a arătat că la pisică stimularea regiunii anterioare a cavității bucale provoacă deschiderea reflexă a gurii, urmată de un reflex de închidere declanșat de întinderea mușchilor ridicători. Astfel s-a demonstrat că mișcările principale ale procesului masticator — coborîrea și ridicarea mandibulei — sînt consecința unor reflexe miotatice, teorie care, completată ulterior cu multiple date clinice și experimentale, a constituit baza explicării mecanismului masticației.

Reflexul miotatic de ridicare a mandibulei

Reflexul miotatic de ridicare a mandibulei poate fi ușor declanșat prin percuția mentonului de sus în jos. Această manevră provoacă alungirea bruscă a fibrelor musculare ale maseterului, care, prin stimularea terminațiilor nervoase primare ale fibrelor intrafusale (formațiunile anulospirale), declanșează o salvă de potențiale de acțiune în fibrele Ia. Aceste impulsuri, prin intermediul motoneuronului α, determină contracția reflexă a maseterului, urmată de ridicarea mandibulei spre masivul maxilofacial. Revenirea mandibulei spre masivul maxilofacial este urmată de o liniște electromiografică a musculaturii ridicătoare, în timpul căreia dispare activitatea tonică de bază înregistrată înainte de stimulare. Această perioadă silențioasă corespunde inhibiției mușchilor ridicători, atribuită în mare parte unui reflex miotatic invers, declanșat de stimularea receptorilor Golgi, ca urmare a contracției reflexe a maseterului.

Reflexul miotatic masticator, denumit trigeminal deoarece este coordonat de centrul mezencefalic și se realizează pe fibre aparținînd nervului trigemen, este un reflex monosinaptic avînd ca substrat anatomic 2 neuroni (fig. 6). Impulsul descărcat de terminațiile primare este transmis centripet pe fibre Ia, care

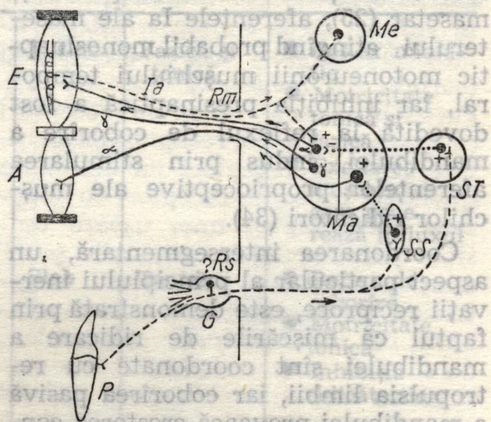


Fig. 6 — Schema reflexului miotatic trigeminal, a buclei γ și a reflexului de coborîre mandibulară declanșat de parodonțiu. Efectele excitatoare sînt însemnate cu + cele inhibitoare cu —. *E* — mușchi ridicători, *A* — mușchi coborîtori, *P* — parodonțiul, *Me* — nucleul mezencefalic, *G* — ganglionul Gasser, *Ma* — nucleul masticator; la dreapta sînt reprezentați motoneuronii digastricului, la stînga cei ai maseterului, *ST* — nucleul supratrigeminal, *SS* — nucleul spinal al trigemenului; (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

intră în rădăcina motorie a trigemenului, străbate apoi rădăcina mezencefalică a nervului, prin care ajunge la nucleul mezencefalic sensitiv al trigemenului, unde se găsesc pericarionii protoneuronilor Ia. De aici, prin prelungirea axonică în T a celulei, impulsul este transmis nucleului motor al trigemenului, străbătînd sinapsa care leagă protoneuronul Ia cu motoneuronul α și apoi, pe axonul motoneuronului, impulsul motor ajunge la mușchiul care a declanșat reflexul și îl contractă.

Pe baza principiului inervației reciproce, enunțat de Sherrington, con-

tracţia unui muşchi se însoţeşte de facilitarea agoniştilor şi inhibiţia antagoniştilor. În cursul reflexului miotatic trigeminal, facilitatea, care rămîne subliminară, dar este înregistrată la nivelul motoneuronilor, a fost evidenţiată între temporal şi masetar (25), aferenţele Ia ale maseterului atingînd probabil monosinaptic motoneuronii muşchiului temporal, iar inhibiţia presinaptică a fost dovedită la reflexul de coborîre a mandibulei, indus prin stimularea aferenţelor proprioceptive ale muşchilor ridicători (34).

Coordonarea intersegmentară, un aspect particular al principiului inervaţii reciproce, este demonstrată prin faptul că mişcările de ridicare a mandibulei sînt coordonate cu retropulsia limbii, iar coborîrea pasivă a mandibulei provoacă creşterea concomitentă a activităţii unor muşchi ai limbii (2), aferenţele proprioceptive de la nivelul muşchilor masticatori avînd un rol important în cadrul acestei sincronizări, care la nivel central se realizează pe colateralele ce unesc polisinaptic nucleul mezencefalic al trigemenului cu nucleul hipoglosului. O altă dovadă a existenţei unor corelaţii reciproce între inervaţia proprioceptivă a musculaturii masticatorii şi musculatura limbii este inhibiţia reflexului maseterin prin stimularea nervului hipoglos (35).

Interacţiunile bilaterale între muşchii masticatori, obligatorii pentru realizarea unei coordonări precise între activitatea muşchilor simetrici, au fost evidenţiate la om prin electromiografie. Aplicarea unui şoc de sus în jos pe bărbia unui subiect care mişcă asimetric un băţ, provoacă diminuarea amplitudinii reflexului de partea activă şi creşterea controlaterală a reflexului. Stimularea reflexului de ridicare a mandibulei de partea inactivă este datorată faptului că muşchii exercită o forţă redusă şi de aceea sînt probabil mai puţin întinşi decît atunci cînd muşcătura este simetrică (14), iar diminuarea reflexului de partea activă este consecinţa inhibiţiei determinată de intrarea în activitate a muşchilor ridicători controlaterali. De asemenea, reflexul provocat prin stimularea nucleului mezencefalic este deprimat prin stimularea simultană a nervilor temporalului şi maseterului controlaterali (17), efectul inhibitor pe muşchiul omonim corespunzător fiind mai marcat după stimularea nervului temporalului, ceea ce confirmă importanţa mai mare a muşchiului temporal în coordonarea precisă a mişcărilor mandibulare (17).

Coordonarea activităţii muşchilor în timpul masticaţiei interesează şi diferite fascicule musculare ale unui anumit muşchi. Astfel fibrele fasciculului anterior al temporalului sînt antagoniste pentru fibrele fasciculului posterior, activitatea spontană a fibrelor posterioare ale temporalului fiind inhibată prin contracţia fibrelor anterioare şi invers (23).

Rolul terminaţiilor nervoase secundare ale fusurilor neuromusculare — terminaţii ale unor fibre cu diametru mic (fibre II) constituind aşa numitele „arborizaţii în buchet" — este încă puţin cunoscut. Pericarionii acestor fibre se găsesc în nucleul mezencefalic al trigemenului, iar terminaţiile receptoare participă la realizarea reflexului de coborîre a mandibulei (tabelul I).

Receptorii Golgi declanşează reflexul miotatic invers, fiind stimulaţi prin contracţia declanşată de reflexul miotatic. Căile reflexului miotatic invers sînt bisinaptice, influxul generat de către terminaţiile Golgi este transmis pe fibre Ib, care intră în constituţia unei ramuri a nervului mandibular pe care ajunge în ganglionii Gasser, unde se află perica-

TABELUL I

PRINCIPALELE CARACTERISTICI MORFOLOGICE ŞI FUNCŢIONALE ALE RECEPTORILOR MUSCULO-TENDINOŞI

(REPRODUS DUPĂ WODA A. ŞI FONTENELLE A., 1976)

Receptor	Morfologie	Fibră aferentă	Stimul obiectiv	Prag	Proprietatea răspunsurilor	Rol reflex
Terminaţie primară	Formaţiune anulo-spirală	Ia	Întindere pasivă Activitate γ	F. slab	Fazică şi tonică	• Reflex miotatic • Motricitate tonică şi fazică • Excitarea muşchiului care generează influxul
Terminaţie secundară	Formaţiune în „buchet"	II	Întindere pasivă Activitate γ	Slab	Tonică	• Reflex de coborîre • Motricitate tonică • Inhibiţia ridicătorilor
Receptor Golgi	Corpuscul Golgi	Ib	Activitate α	F. slab	Fazică şi tonică	• Reflex miotatic invers • Motricitate tonică şi fazică • Inhibiţia muşchiului care generează influxul

rionul acestor fibre. De aici, pe o prelungire a protoneuronului influxul ajunge la nucleul sensitiv al trigemenului, unde după ce străbate o sinapsă se transmite prin prelungiri ale deuteroneuronului nucleului masticator şi inhibează motoneuronul unui muşchi ridicător. Activitatea acestor neuroni motori este rezultatul unui echilibru dinamic între influenţele stimulatoare şi cele inhibitoare care se exercită asupra lor (reflexul miotatic şi miotatic invers) (tabelul I).

În afara acestor variaţi receptori musculo-tendinoşi, situaţi chiar în muşchii care iau parte la realizarea reflexelor masticatorii, trebuie menţionaţi şi receptorii mucoasei bucale, cei parodonţiali şi cei ai articulaţiilor temporo-mandibulare, a căror stimulare declanşează activitatea masticatorie reflexă (10).

Mucoasa bucală este foarte bogat inervată, conţinînd majoritatea terminaţiilor nervoase incapsulate şi neincapsulate care se găsesc şi în piele. Densitatea acestor receptori prezintă un gradient antero-posterior, frecvenţa lor fiind foarte mare la nivelul buzelor şi vîrfului limbii şi mult mai mică la nivelul vălului palatin şi al luetei. Nu s-a precizat încă dacă există vreo specificitate a acestor receptori cu structură atît de variată (10).

Parodonțiul posedă de asemenea o amplă inervație sensitivă (11), cele mai multe terminațiuni nervoase amielinice formînd plexuri în jurul rădăcinii dinților și terminîndu-se liber, dar există și terminații mai organizate, cu aspecte morfologice foarte variate, de la simple terminații libere la receptori foarte diferențiați (corpusculi Meissner) (tabelul II). Parodonțiul este dotat cu receptori cu adaptare rapidă, receptori cu adaptare lentă și receptori cu activitate spontană, probabil, receptori cu adaptare lentă supuși unei ușoare tensiuni permanente în țesuturile parodonțiale (18). Pragul excitării receptorilor parodonțiali este foarte scoborît, cei mai sensibili la o stimulare de intensitate crescîndă fiind receptorii cu activitate spontană și cei mai puțin sensibili, cei cu adaptare rapidă. În cazul unei stimulări mecanice, acești receptori informează asupra *intensității stimulului,* prin numărul de receptori activați și prin frecvența descărcărilor fiecăruia, asupra *direcției și sensului stimulării,* prin existența unui gradient de sensibilitate direcțională propriu fiecăruia dintre receptori, astfel încît presiunea exercitată pe un dinte sau un grup de dinți provoacă excitarea unor receptori și inhibarea altora, centrii nervoși integrînd aceste diverse informații și asupra *duratei și vitezei de aplicare a stimulului,* grație proprietății lor de adaptare.

Articulațiile temporo-mandibulare sînt dotate din abundență cu terminații nervoase libere, precum și cu corpusculi Pacini, Golgi și Ruffini (22). Tensiunile din țesuturile articulare, în special cele capsulare, atunci cînd mandibula este imobilă, dar mai ales în timpul mișcărilor ei, constituie stimuli mecanici ușori care generează potențiale de acțiune pro-

TABELUL II

PRINCIPALELE CARACTERISTICI MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE ALE RECEPTORILOR PARODONTALI

(REPRODUS DUPĂ WODA A., ȘI FONTENELLE A., 1976)

Proprietate fiziologică a receptorului	Morfologie	Localizarea corpului celular	Prag	Sensibilitate la viteza de aplicare a stimulului	Rol
	Terminație liberă				Durere
Răspuns fazic. Lipsa activității spontane	Terminație liberă și	Nucleu mezencefalic și gangl. Gasser	Mediu	Puternică	Rol motor
Răspuns tonic. Lipsa activității spontane	terminații organizate	Ganglion Gasser	Scăzut	Medie	Rol motor și senzorial
Răspuns tonic. Activitate spontană		Ganglion Gasser	Foarte scăzut	Slabă	

PRINCIPALELE CARACTERISTICI MORFOLOGICE ŞI FUNCŢIONALE ALE RECEPTORILOR ARTICULAŢIILOR TEMPORO-MANDIBULARE
(REPRODUS DUPĂ WODA A., ŞI FONTENELLE A., 1976)

Tip	Morfologie	Stimulare fiziologică	Caracterele răspunsurilor	Caracterul rolului motor
Tip I	Ruffini	Mecanică. Intensitate foarte slabă	Tonice. Răspund pentru un anumit unghi de deschidere	Motricitate tonică şi fazică
Tip II	Pacini	Mecanică. Intensitate slabă	Fazice	Motricitate fazică
Tip III	Golgi	Mecanică. Intensitate mare	Tonice	Protecţie
Tip IV	Terminaţie liberă	Nociceptivă		Reflex nociceptiv

babil la nivelul terminaţiilor incapsulate, în timp ce tensiunile foarte mari, consecutive contracţiilor foarte puternice ale muşchilor masticatori, stimulează terminaţiile libere. Corpusculii Ruffini (receptorii de tip I) sînt activaţi de stimuli puţin intenşi, au latenţă variabilă, se adaptează lent, descarcă cu o frecvenţă ce creşte cu tensiunea capsulei şi funcţionează indiferent de poziţia mandibulei, orice mişcare mandibulară recrutînd succesiv receptori Ruffini cu excitabilitate variată, numărul receptorilor activaţi crescînd cu starea de tensiune a capsulei articulare. Impulsurile provenite de la aceşti receptori informează permanent centrii nervoşi superiori asupra poziţiei şi modificărilor poziţiei mandibulei. Corpusculii Pacini (receptori de tip II) au prag mai ridicat, latenţă mai scăzută şi adaptare rapidă, sînt recrutaţi în masă la începutul mişcării şi în rest sînt tăcuţi, deci, ei informează centrii asupra accelerării mişcărilor mandibulare, în special la începutul şi sfîrşitul lor. Corpusculii Golgi (receptori de tip III) au prag înalt de excitare şi ca urmare informează centrii asupra presiunilor ridicate suferite de ţesuturile articulare (26) (tabelul III).

Reflexul de coborîre a mandibulei

Reflexul de coborîre a mandibulei este declanşat prin excitarea receptorilor mucoasei bucale, ai parodonţiului şi ai articulaţiilor mandibulare (fig. 6). Stimularea gingiilor, a palatului dur şi a dinţilor determină coborîrea rapidă a mandibulei sub acţiunea muşchilor coborîtori, concomitent cu inhibiţia muşchilor ridicători ai mandibulei (Sherrington 1919). Prin electromiografie s-a arătat că un contact dentar determină contracţia digastricului şi abolirea tonusului muşchilor ridicători — perioada silenţioasă (32). Aplicarea unui stimul mecanic pe coroanele dentare, sau clacmentul intenţionat al dinţilor, produce la om o perioadă electromiografic silenţioasă, care începe la 13—20 msec de la contactul dentar şi durează 8—20 msec, este bilaterală şi afectează maseterul, pteri-

goidianul medial și temporalul. Importanța receptorilor parodonțiali este dovedită de abolirea perioadei silențioase prin anestezie periapicală (40). Dar, la inhibiția ridicătorilor mandibulei participă fără îndoială și receptori musculari, tendinoși și articulari, deoarece perioada silențioasă apare și după clacmentul voluntar al dinților protetici și nu este abolită prin anestezia mucoasei de sub proteză.

Descoperirea acestui reflex a stat la baza teoriei reflexe a masticației, conform căreia procesul s-ar reduce la o alternanță de reflexe de coborîre și de ridicare a mandibulei: stimularea receptorilor mucoasei bucale, declanșată de introducerea alimentelor în gură, inițiind reflexul de coborîre mandibulară, iar acesta, prin întinderea fusurilor neuromusculare ale mușchilor ridicători, declanșînd un reflex miotatic, urmat de contracția mușchilor pînă la contactul interdentar sau contactul bol-mucoasă, care declanșează un nou reflex de coborîre și așa mai departe.

Cercetările ulterioare au arătat că și stimularea altor receptori (labiali, linguali), poate declanșa reflexul de coborîre a mandibulei. Aceste cercetări au dus la concluzia că se pot diferenția 2 reflexe, sau cel puțin 2 componente ale reflexului de coborîre: primul declanșat de către presiunea nonnocivă exercitată pe dinți sau partea anterioară a cavității bucale, avînd latență scurtă și durată redusă, ar putea servi ca suport al masticației, iar cel de al doilea, determinat de stimularea nociceptivă a mucoasei bucale, smalțului sau pulpei dentare, avînd latență mai lungă și o perioadă silențioasă mai lungă, ar exercita un rol de protecție (36). Aceste 2 tipuri de reflexe de coborîre au mecanisme ionice și reactivitate la diverși agenți chimici diferite și pot fi abolite separat prin distrugerea anumitor structuri din trunchiul cerebral.

— Căile reflexului de coborîre mandibulară cu punct de plecare parodonțial au, la fel ca oricare alt reflex, o componentă excitatoare și una inhibitoare, cea din urmă avînd importanță deosebită, dată fiind dissimetria dintre grupele musculare ridicătoare și coborîtoare (fig. 6).

Componenta inhibitoare este bisinaptică, primul neuron fiind situat în ganglionul Gasser sau în nucleul mezencefalic, în ambele formațiuni existînd neuroni activați prin stimularea mecanică a parodonțiului, iar cel de al doilea neuron se află în nucleul supratrigeminal, anumiți neuroni ai acestui nucleu răspunzînd monosinaptic la stimularea parodonțiului. Dar acest nucleu este constituit dintr-o grupare de interneuroni care primesc aferențe de la proprioceptorii musculari, tendinoși și articulari, de la receptorii mucoaselor gingivale, palatine și linguale, precum și aferențe care inhibează monosinaptic mușchii ridicători controlaterali. Acești interneuroni coordonează, deci, identic inhibiția mușchilor ridicători în timpul reflexului de coborîre, indiferent de sursa impulsurilor declanșate de stimuli nonnociceptivi. Inhibiția ridicătorilor mandibulei sub influența stimulilor descărcați de nucleul supratrigeminal se exercită tonic sau fazic pe căi reflexe esențialmente bisinaptice.

Componenta excitatoare este de asemenea bisinaptică, primul neuron fiind în ganglionul Gasser, iar cel de al doilea în nucleul spinal al trigemenului, la nivelul subnucleilor oral și interpolar (39).

— Căile reflexului de coborîre a mandibulei au punct de plecare în mucoasa bucală — reflex declanșat printr-o stimulare nociceptivă —, sînt insuficient cunoscute atît componenta excitatoare cît și cea inhi-

bitoare. Calea componentei inhibitoare a reflexului, probabil polisinaptică, cuprinde un protoneuron din ganglionul Gasser, unul sau mai mulţi interneuroni situaţi în nucleul spinal al trigemenului (mai ales în subnucleul caudal şi poate şi în formaţiunea reticulată bulbară din vecinătate) şi un motoneuron din nucleul masticator. Calea componentei excitatoare a reflexului are de asemenea neuroni din ganglionul Gasser, interneuroni din nucleul spinal al trigemenului (nucleul interpolar) şi neuroni din nucleul masticator (39).

Aferenţele de la nivelul articulaţiilor temporo-mandibulare participă la ambele componente ale reflexului de coborîre a mandibulei, stimularea nervilor articulari provocînd diminuarea activităţii electromiografice a ridicătorilor şi o mişcare reflexă de coborîre a mandibulei, dar numai la stimuli foarte intenşi, deoarece stimularea obişnuită a receptorilor articulari nu este suficient de puternică pentru a putea declanşa reflexul. După dezinserţia muşchilor ridicători ai mandibulei, mobilizările pasive ale articulaţiilor temporomandibulare determină efecte motorii de 2 tipuri, după cum răspunsul unităţilor motorii încetează rapid sau persistă atît timp cît şi noua poziţie a articulaţiei. Unii autori consideră că receptorii de tip I ar fi răspunzători de răspunsul de tip tonic şi receptorii de tip II de răspunsul de tip fazic (masticaţie), în timp ce alţi autori admit că motricitatea fazică ar depinde de receptorii de tip I şi II, în timp ce receptorii de tip I ar răspunde de motricitatea tonică (26).

Reflexul de coborîre a mandibulei prezintă şi coordonări intersegmentare, implicînd în afară de pîntecele anterior al digastricului, milohioidian şi pterigoidianul lateral, inervaţi de către trigemen şi pîntecele posterior al digastricului, inervat de facial; de asemenea, s-a arătat că în timpul stimulării nervului lingual excitarea muşchilor coborîtori se însoţeşte de inhibiţia unor motoneuroni ai hipoglosului (31).

Stimularea aferenţelor reflexului de coborîre produce efecte mandibulare simetrice. Dar, după secţionarea mandibulei pe mijloc, în timpul reflexului de coborîre digastricul controlateral se contractă slab, iar stimularea nervului lingual sau a fibrelor II ale nervului maseterin provoacă atît potenţiale inhibitoare în motoneuronii maseterini controlaterali, cît şi potenţiale excitatoare în motoneuronii digastrici controlaterali (35). Şi aici, cel puţin pentru componenta inhibitoare, se pot diferenţia 2 reflexe cu căi diferite, deoarece potenţialele sinaptice ale motoneuronilor maseterini prezintă 2 faze, prima abolită de secţiunea la ieşirea din nucleul supratrigeminal a fibrelor care se îndreaptă spre nucleul masticator controlateral, cea de a doua prin excluderea subnucleului caudal. Inhibiţia ridicătorilor controlaterali după stimularea aferenţelor reflexului de coborîre se realizează, deci, pe 2 căi diferite, una bisinaptică, explicînd prima fază a potenţialului sinaptic, o colaterală a interneuronului inhibitor din nucleul supratrigeminal ajungînd în contact cu motoneuronii ridicătorilor controlaterali, cealaltă polisinaptică, explicînd cea de a 2-a fază a potenţialului sinaptic, include căi comune cu componenta inhibitoare a reflexului de coborîre ipsilateral cu punct de declanşare în mucoasa bucală (35).

Reflexele masticatorii au fost studiate în special pe pisică, animal carnivor la care mişcările de coborîre şi ridicare a mandibulei sînt fundamentale. La alte mamifere însă, mişcările masticatorii sînt mult mai

complexe şi includ mişcări ample de diducţie şi antero-posterioare.

Concepţia clasică consideră masticaţia ca o succesiune ritmică de mişcări mandibulare complexe, principale fiind cele de ridicare-coborîre, care se condiţionează reciproc, procesul continuînd atît timp cît mai există între arcade alimente nemestecate (3). Demarajul procesului este voluntar, dar poate fi obţinut şi prin stimularea experimentală corticală, care în absenţa alimentelor între arcadele dentare declanşează reflexul de coborîre şi acesta, la rîndul său, stimulează un reflex de ridicare a mandibulei. Odată mandibula ridicată comanda corticala declanşează din nou coborîrea mandibulei şi astfel se poate realiza o masticaţie ritmică pe gol, iar interpunerea unui aliment între dinţi întăreşte faza de deschidere a gurii prin reflexul de coborîre (4). Masticaţia poate fi provocată şi prin excitarea altor puncte ale SNC, situate la nivelul cortexului motor sau pe traectul fasciculelor care provin din aria corticală, sau la nivelul sistemului limbic sau al substanţei reticulate. Se poate provoca masticaţie şi pe un animal decerebrat, deoarece persistă o organizare segmentară suficientă pentru a provoca reflexele de coborîre-ridicare a mandibulei. Aceste constatări experimentale au fundamentat ipoteza Jerge (20), conform căreia, atît în cazul masticaţiei pe gol cît şi al masticaţiei unui bol alimentar, succesiunea coborîre-ridicare este de origine reflexă şi poate persista chiar şi după înlăturarea unor formaţiuni nervoase superioare. Alte cercetări experimentale (28) au arătat însă că dacă în timpul masticaţiei declanşată prin stimulare corticală se secţionează primii doi nervi cervicali şi nervii cranieni V, VII, IX, X, XI şi XII, continuă descărcarea de potenţiale de acţiune ritmice generatoare de mişcări de masticaţie. Persistenţa ritmului masticaţiei după secţionarea tuturor căilor aferente, înlătură teoria reflexă a masticaţiei şi reactualizează ipoteza Magoun (1933) a existenţei unui centru al masticaţiei ritmice la nivelul trunchiului cerebral, care asigură coordonarea şi ritmul masticaţiei prin impulsuri cu acţiune activatoare şi/ sau inhibitoare asupra motoneuronilor diverşilor nervi cranieni care participă la masticaţie. Acest centru este activat de impulsuri de la centrii superiori (cortex, sistem limbic, formaţiunea reticulată), sau de aferenţe provenite de la nivel bucal, care adaptează masticaţia faţă de condiţiile exterioare. Cortexul pe calea cortico-nucleară îşi menţine acţiunea asupra motoneuronilor în timpul masticaţiei, impulsurile cortico-nucleare fiind în parte sub controlul direct al aferenţelor periferice şi exercitînd asupra motoneuronilor muşchilor ridicători o acţiune inversă faţă de cea a impulsurilor care merg pe căile reflexelor segmentare (Fig. 7). Această nouă concepţie asupra mecanismelor neurale ale masticaţiei explică aspectul stereotipizat şi în acelaşi timp adaptabil al procesului, precum şi continuarea masticaţiei după alterări profunde ale sistemului proprio- sau exteroceptiv (înlăturarea tuturor receptorilor parodonţiali şi introducerea protezelor complete cu gel anestezic mucos) şi capacitatea anencefalului de a mesteca.

Tonusul şi postura mandibulei

Procesul masticaţiei porneşte de la poziţia ocluzală, gura fiind închisă şi arcadele dentare distanţate la 2—3 mm, ca urmare a poziţiei obişnuite a mandibulei în condiţii de repaus.

Această postură este rezultatul acţiunii combinate a forţelor care acţionează asupra mandibulei şi anume: tonusul musculaturii ridicătoare şi coborîtoare, gravitatea, elasticitatea musculară, gradientul presional dintre cavitatea bucală şi mediul exterior etc. Elementul fundamental al posturii mandibulei este tonusul musculaturii masticatoare principale, dovadă fiind faptul că în timpul somnului, mandibula cade sub acţiunea gravitaţiei, ca urmare a scăderii tonusului muşchilor masticatori (10).

Tonusul musculaturii masticatoare este o stare de contracţie parţială necesară menţinerii posturii mandibulei în repaus şi mişcare şi rezultă prin echilibrul dinamic dintre circuitul tonigen (fusurile neuromusculare, corpusculii Golgi şi motoneuronii α) şi cel corector (bucla γ, celulele Renshaw (Fig. 6).

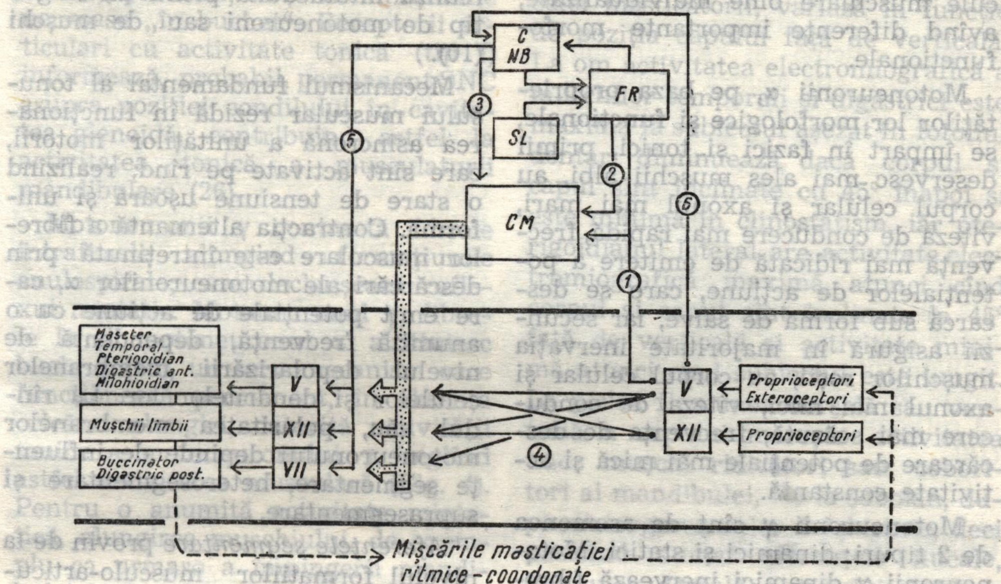


Fig. 7 — Mecanismele neurofiziologice ale masticaţiei. Centrul masticaţiei (CM) asigură coordonarea şi ritmul masticaţiei activînd sau inhibînd motoneuronii V, VII şi XII. Acest centru primeşte informaţii de la scoarţă (C), nucleii bazali (NB), sistemul limbic (SL). formaţiunea reticulată (căile 2 şi 3) şi de la receptorii bucali (calea 1). În timpul masticaţiei motoneuronii V, VII şi XII rămîn sub controlul direct (reflex) al informaţiilor de la receptorii din teritoriul V şi XII (calea 4) şi sub dependenţa influxului cortico-nuclear (calea 5), unii din aceştia fiind ei înşişi sub controlul direct al influxului de origine parodontală (calea 6); (reprodusă după Fontenelle A. şi Woda A., 1976).

Musculatura ridicătoare a mandibulei (maseterii şi temporalii şi, într-o măsură mai redusă, pterigoidienii interni) este constituită din muşchi cu contracţie rapidă (muşchi albi), cu fibre musculare bogate în miofibrile, care intră în tetanos doar la frecvenţe ridicate de stimulare, obosesc mai uşor la stimulări repetate şi posedă un număr mult mai mare de fusuri neuromusculare comparativ cu muşchii coborîtori, dovadă a rolului lor important în menţinerea posturii mandibulare (42).

Aceste studii au fost efectuate considerînd muşchiului ca o entitate structurală, ceea ce în cazul muşchilor masticatori este departe de realitate, ci fiind constituiţi din fascicule musculare bine individualizate, avînd diferenţe importante morfo-funcţionale.

Motoneuronii α, pe baza proprietăţilor lor morfologice şi funcţionale, se împart în fazici şi tonici, primii deservesc mai ales muşchii albi, au corpul celular şi axonul mai mari, viteza de conducere mai rapidă, frecvenţă mai ridicată de emitere a potenţialelor de acţiune, care se descarcă sub formă de salve, iar secunzii asigură în majoritate inervaţia muşchilor roşii, au corpul celular şi axonul mai mici, viteza de conducere mai scăzută, frecvenţa de descărcare de potenţiale mai mică şi activitate constantă.

Motoneuronii γ sînt de asemenea de 2 tipuri: dinamici şi statici. Motoneuronii γ dinamici inervează fibrele intrafusale cu sac nuclear şi cînd sînt stimulaţi descarcă o salvă scurtă de potenţiale de acţiune cu frecvenţă maximală, după care urmează o activitate continuă, care se menţine tot timpul stimulării (faza de activitate tonică) şi în timpul căreia potenţialele de acţiune sînt emise cu frecvenţă intermediară între cea din repaus cea din timpul salvei iniţiale. Motoneuronii γ statici inervează fibrele intrafusale cu lanţ nuclear şi stimulaţi nu descarcă o salvă iniţială, dar creşterea activităţii tonice este mult mai importantă comparativ cu cea obţinută prin stimularea motoneuronilor γ dinamici (10).

Diferenţierea între structurile tonice şi fazice se aplică şi fusului neuromuscular în întregime, muşchii albi avînd un număr mai mic de elemente şi mai ales de terminaţii nervoase „în buchet", comparativ cu muşchii roşii.

Datele menţionate dovedesc existenţa unei specializări funcţionale a muşchilor şi a nervilor, dar nu se poate susţine că o anumită activitate musculară (tonică sau fazică) s-ar realiza întotdeauna printr-un singur tip de motoneuroni sau de muşchi (10).

Mecanismul fundamental al tonusului muscular rezidă în funcţionarea asincronă a unităţilor motorii, care sînt activate pe rînd, realizînd o stare de tensiune uşoară şi uniformă. Contracţia alternantă a fibrelor musculare este întreţinută prin descărcări ale motoneuronilor α, care emit potenţiale de acţiune cu o anumită frecvenţă, dependentă de nivelul depolarizării membranelor celulelor şi dendritelor lor. La rîndul său, polaritatea membranelor motoneuronului depinde de influenţe segmentare, heterosegmentare şi suprasegmentare.

Aferenţele segmentare provin de la nivelul formaţiilor musculo-articulare (formaţiunile anulospirale, corpusculii Golgii, receptorii articulari), rolul lor fiind dovedit de pierderea tonusului muscular după secţionarea rădăcinilor rahidiene posterioare. În poziţie ortostatică, sub influenţa gravitaţiei, se produce întinderea pasivă a formaţiunilor anulospirale din muşchii ridicători ai mandibulei, care, prin intermediul fibrelor Ia, produc depolarizarea motoneuronilor α (reflex miotic trigeminal). După întinderea musculară la om se obţin 2 tipuri de răspuns: întinderea musculară de scurtă durată produce un răspuns muscular scurt (reacţia fazică), iar întinderea constantă, susţinută, produce un răspuns muscular reflex care se menţine atît timp cît durează întinderea (reacţie statică), cu caracteristicile unei activităţi musculare tonice, cel mai bine realizată în muşchii cu funcţiune antigravitaţio-

nală (10). Receptorii Golgi cu prag de excitare scăzut exercită în timpul unei contracţii musculare, prin fibrele Ib, o acţiune frenatoare asupra reflexului miotatic (reflexul miotatic invers), probabil, ca şi terminaţiunile nervoase „în buchet". Receptorii articulari cu activitate tonică (tip I) informează, probabil, permanent SNC asupra poziţiei condilului în cavitatea glenoidă, contribuind astfel la activitatea tonică a musculaturii mandibulare (26).

Motoneuronii γ contractă fibrele intrafusale alungind formaţiunile anulospirale, care declanşează reflexul miotatic. Motoneuronul γ, fibrele Ia şi motoneuronul α alcătuiesc bucla γ (10), un servomecanism care funcţionează permanent, în absenţa oricărei alungiri, datorită activităţii tonice a motoneuronului γ, reglînd astfel activitatea musculară (Fig. 4). Pentru o anumită activitate miotatică, alungirea muşchiului, de exemplu ca urmare a împingerii mandibulei în jos, provoacă întinderea terminaţiilor nervoase primare, care determină o contracţie reflexă, avînd ca efect readucerea lungimii muşchiului la nivelul iniţial, iar scurtarea muşchiului prin împingerea mandibulei în sus destinde terminaţiile nervoase primare, activitatea reflexă a muşchilor ridicători diminuează şi mandibula revine la poziţia iniţială. Concomitent cu aceste mecanisme metamerice, colateralele desprinse din axonii neuronilor Ia şi Ib intră în fasciculele spinocerebeloase direct şi încrucişat, sau în analogii lor trigeminali, informînd centrii nervoşi superiori, în special cortexul cerebral şi cerebelos, asupra stării sistemului γ şi, la rîndul lor, aceşti centri intervin în reglarea activităţii sistemului γ.

Aferenţele heterosegmentare provin de la nivelul receptorilor vestibulari, vizuali şi articulari nucali, depinzînd deci de poziţia capului, şi acţionează asupra motoneuronilor α şi γ, modificînd tonusul şi postura diverselor segmente ale corpului. Tonusul întregii musculaturi, deci şi a celei masticatorii, variază în funcţie de poziţia capului faţă de verticală. La om activitatea electromiografică a muşchilor temporali şi digastrici este maximă la subiectul aşezat în fotoliul dentar, diminuează dacă corpul şi capul sînt înclinate cu 45° înapoi şi este minimă în clinostatism, iar pterigoidianul lateral are activitate electromiografică maximă atunci cînd corpul şi capul sînt înclinate la 45° faţă de verticală şi activitate minimă atunci cînd subiectul este lungit. La pisică flexiunea dorsală sau ventrală a capului măreşte activitatea unor muşchi ridicători sau coborîtori ai mandibulei, iar la şobolan, după distrugerea celor 2 labirinte, deci păstrînd numai aferenţele nucale, flexiunea dorsală a capului produce creşterea activităţii electrice a muşchilor temporali, maseteri şi digastrici, în timp ce flexiunea ventrală a capului are efecte inverse.

Aferenţele suprasegmentare provin de la nivelul formaţiunii reticulate, cerebelului, nucleului roşu şi cortexului cerebral. Formaţiunea reticulată este elementul fundamental în controlul tonusului muscular, deoarece aci vin aferenţe de la toate structurile sensitive implicate în mecanismele acestui proces şi de aci pornesc căi prin care informaţiile sînt transmise cortexului cerebral şi cerebelului, precum şi fasciculele reticulospinale care influenţează direct tonusul muscular. În regiunea laterală a mezencefalului, centrii din formaţiunea reticulară facilitează tonusul muscular, în timp ce în regiunea mediană bulbopontină, centrii formaţiunii re-

ticulate inhibează tonusul muscular. Aceştia din urmă sînt obişnuit facilitaţi prin influenţe corticale, de aceea întreruperea acestor influenţe prin secţiunea transcoliculo-pontină provoacă rigiditatea prin decerebrare. Cu toate că acţiunea facilitatoare a căilor reticulo- şi vestibulospinale se exercită atît asupra neuronilor α cît şi a neuronilor γ, cei din urmă sînt mai sensibili la aceste influenţe. Rigiditatea prin decerebrare este caracterizată prin extensia puternică a membrelor, extensia capului pe spate şi închiderea spastică a gurii, deoarece acţiunile reticulate se exercită electiv asupra reflexelor de extensie, iar stimularea formaţiunii reticulate mezencefalice facilitează reflexul miotatic trigeminal şi inhibează reflexul de coborîre a mandibulei (19).

Cerebelul deţine un rol important în reglarea tonusului muscular, în special prin lobul floculonodular (arhicerebelul), care primeşte aferenţe de la nucleii vestibulari şi a cărui distrugere este urmată de tulburări de echilibru, dar fără modificări ale tonusului muscular şi, mai ales, prin lobul anterior şi vermis (paleocerebelul), care primesc aferenţe proprioceptive medulare prin fasciculele spinocerebeloase direct şi încrucişat, precum şi de la complexul trigeminal, de la formaţiunea reticulară şi tractusul optic, deci, de la toţi receptorii care pot modifica tonusul, şi controlează formaţiunile de origine a căilor motorii principale implicate în tonusul muscular (nucleul roşu, nucleii vestibulari, formaţiunea reticulată şi cortexul motor, prin intermediul talamusului).

Dentiţia şi ocluzia dentară normală

Mişcările variate ale mandibulei pe masivul osos maxilofacial au rolul de a aduce în contact arcadele dentare inferioare cu cele superioare pentru a tăia, zdrobi şi măcina alimentele, care sînt dirijate între arcade prin motilitatea limbii şi obrajilor. Dinţii reprezintă, deci, organele efective care realizează transformările fizice ale alimentelor.

Dentiţia permanentă cuprinde 28—32 dinţi (variabilitatea este datorată molarilor „de minte"), implantaţi în alveolele dentare ale maxilarului şi mandibulei, de care sînt fixaţi printr-un sistem de structuri fibroase denumite parodonţiul moale. Dintele este format din coroană, partea superioară, liberă, supraalveolară şi rădăcină, partea găzduită în întregime în alveolă, porţiunea care uneşte aceste 2 părţi fiind denumită colet (gît). În partea centrală a dintelui există o cavitate, în care se găseşte pulpa dentară, un ţesut conjunctiv cu numeroase vase sanguine şi nervi. Cavitatea pulpară este înconjurată de un ţesut dur numit dentină (ivoriu), acoperit pe faţa externă a coroanei de smalţ şi pe faţa externă a rădăcinii de ciment (5) (fig. 8).

Smalţul, care acoperă dentina coronară, este cel mai dur ţesut al organismului. Mai gros la nivelul premolarilor şi al molarilor şi pentru fiecare dinte pe faţa ocluzală şi descrescînd apoi treptat pînă la colet, smalţul este un ţesut transparent, care lasă să se vadă culoarea dentinei subiacente, de aceea culoarea lui, dependentă de gradul de calcificare al celor 2 structuri, variază între albgri şi alb-gălbui. Smalţul este o structură acelulară, conţinînd 95—97% substanţe minerale (fosfaţi de calciu şi magneziu, fluoruri de sodiu şi potasiu), care îi conferă duritatea, 1—4% apă şi 0,2—0,8% substanţe

organice. La examenul microscopic, smalţul este format din prismele adamantine şi substanţă interprismatică. Prismele adamantine sînt formaţiuni poligonale aşezate paralel între ele şi la nivelul părţii ocluzale paralele cu axul lung al dintelui, ca apoi să devină oblice şi la nivelul joncţiunii smalţ-ciment să fie orientate perpendicular pe acest ax. Substanţa interprismatică este mai puţin calcificată, mai refringentă şi mai solubilă în acizi diluaţi decît prismele. Electronomicrospia arată că fiecare prismă este formată dintr-o matrice organică, alcătuită din proteine solubile în fază apoasă, în care se găsesc fibrile fine aşezate paralel cu axul lung al prismei, similare dar nu identice cu Keratina, şi cristale de hidroxiapatită. Substanţa interprismatică conţine aceleaşi componente, dar fibrilele nu sînt obişnuit orientate paralel, iar cristalele sînt mai rare. Smalţul este format în perioada fetală de către ameloblaste şi nu se mai dezvoltă după erupţia dinţilor, reînnoirea lui, de altfel foarte redusă, probabil, că are loc cu ionii din salivă (5).

Cimentul îmbracă dentina radiculară, grosimea sa crescînd progresiv de la nivelul coletului spre vîrful rădăcinii dintelui. Structura biochimică a cimentului este asemănătoare cu cea a osului, dar proporţia substanţelor organice şi a apei este mai mare (50—55%), iar cea a substanţelor minerale mai redusă (45—50%). Cea mai mare parte a cimentului este acelulară şi are structură histologică similară cu cea a osului (substanţă intracelulară calcificată), iar în vecinătatea dentinei apar lamele osoase, dispuse obişnuit paralel cu axul lung al dintelui, între lamele găsindu-se mici cavităţi în care sînt cimentocitele, celulele care secretă substanţa osoasă. *Turnover*-ul hidroxiapatitei din ciment este similar cu

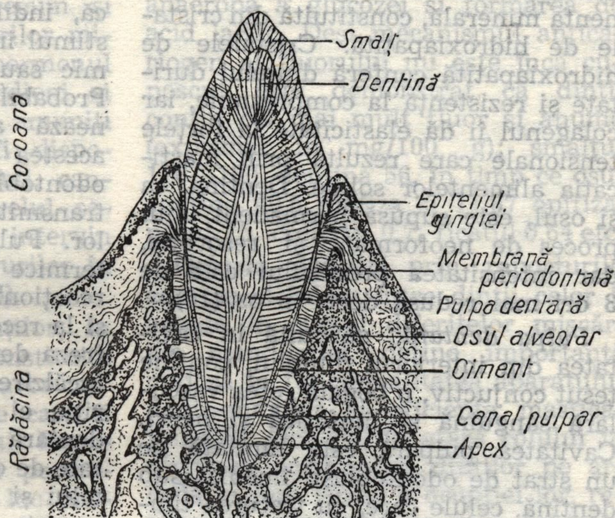


Fig. 8 — Reprezentare schematică a structurii dintelui (reprodusă după Diculescu I., Onicescu Doina şi Râmniceanu C., 1971).

cel al osului. În unele zone, fibre colagene groase din ligamentul alveolodentar pătrund în partea externă a cimentului, realizînd o mai bună fixare a dintelui la alveolă (5).

Dentina, de culoare albă, este un ţesut dur, cu structură similară celei a osului, dar diferită de acesta din cauză că nu conţine celule, vase şi nervi. Compoziţia biochimică a dentinei este similară celei a osului, conţinînd 62—70% substanţe minerale (fosfaţi de calciu şi magneziu) şi 30—38% substanţe organice, în care 10—15% este apă. Microscopic dentina apare străbătută de numeroase canalicule, care se deschid cu un capăt în cavitatea pulpară, iar celălalt capăt închis ajunge pînă la smalţ sau la ciment. Canaliculele dentinale

conţin o fibră Tomes, prelungire externă a odontoblaştilor — un strat monocelular situat la periferia pulpei dentare. Între canaliculele dentinale este o matrice organică cu fibre colagene dispuse în reţea, în ochiurile căreia se găseşte componenta minerală, constituită din cristale de hidroxiapatită. Cristalele de hidroxiapatită conferă dintelui duritate şi rezistenţă la compresiune, iar colagenul îi dă elasticitate la forţele tensionale care rezultă prin masticaţia alimentelor solide. Dentina, ca şi osul, este supusă permanent unui proces de neoformare şi resorbţie, dar intensitatea procesului este de 3 ori mai redusă decît în os (16).

Pulpa dentară, găzduită în cavitatea din interiorul dintelui, conţine ţesut conjuctiv, o bogată reţea vasculară sanguină şi limfatică şi nervi. Cavitatea pulpară este limitată de un strat de odontoblaşti imediat sub dentină, celule care, cu trecerea timpului şi maturarea dintelui, micşorează cavitatea pulpară, prin creşterea progresivă a stratului de dentină. Procesul se opreşte la un moment dat, după care cavitatea pulpară rămîne de dimensiuni constante, odontoblaştii viabili trimiţînd în tubii dentinali prelungiri cu rol în nutriţia dentinei şi mai ales în sinteza matricei predentinală, care se găseşte înspre cavitatea pulpară şi este mai slab mineralizată decît dentina externă. Celulele din partea centrală a pulpei dentare (histiocite, fibroblaşti foarte tineri etc.) sînt mai rare, mai puţin diferenţiate şi cu funcţii diferite. Fibrele conjunctive sînt mai ales fibre reticulinice şi foarte rare fibre colagene. Reţeaua vasculară sanguină foarte bogată se capilarizează în jurul odontoblaştilor, în schimb, limfaticele sînt rare şi de calibru redus. Nervii, constituiţi din fibre mielinice şi amielinice, formează o reţea pulpară bogată, fibrele mielinice se distribuie în special pereţilor vasculari, iar cele amielinice formează plexuri periodontoblastice. Dentina se pare că nu are fibre nervoase, terminaţiile nervoase oprindu-se în predentină. Prin înregistrarea curenţilor de acţiune s-a dovedit că, indiferent de natura sa, orice stimul interior (termic, mecanic, chimic sau osmotic) provoacă durere. Probabil că diverşii stimuli acţioneanează asupra fibrelor Tomes şi acestea transmit impulsuri corpului odontoblaştilor care, la rîndul lor, le transmit reţelei nervoase din jurul lor. Pulpa nu transmite informaţii termice decît din zonele externe, reacţionînd la căldură între 42 şi 62° şi la rece sub 7°. Durerea produsă de freza dentară pare a fi declanşată de încălzirea pulpei, dovadă fiind dispariţia ei prin răcirea cu apă. Pulpa dentară transmite şi impulsuri generate de compresiunea mecanică a dintelui şi posedă de asemenea chemoreceptori sensibili la acetilcolină, soluţii de KCl, necroză etc.

Parodonţiul are 2 componente: parodonţiul moale şi dur. Parodonţiul moale este constituit din gingie şi ligamentul alveolodentar (membrana parodontală), care înconjoară cea mai mare parte a rădăcinii dintelui şi este format din ţesut conjunctiv vascular, interpus între ciment şi peretele alveolar. Ligamentul alveolodentar conţine fibre colagene groase, sub formă de mănunchiuri cu direcţii diferite, celule conjunctive (fibroblaşti, histiocite etc.), substanţă fundamentală redusă, numeroase vase şi nervi şi deţine un rol deosebit în fixarea dintelui în alveola dentară.

Parodonţiul dur este format din cimentul dentar descris anterior şi peretele osos al alveolei dentare, format din ţesut osos compact cu sisteme haversiene complete şi incomplete. Peretele intern al alveolei este străbătut de numeroase vase şi nervi

pentru ligamentul alveolodentar, de aceea se mai numeşte lama cribriformă (6a).

Metabolismul mineral al dinţilor se desfăşoară şi este controlat de aceiaşi factori care intervin şi în metabolismul osos. Formarea şi erupţia dinţilor, precum şi depunerea ulterioară a sărurilor minerale, este stimulată de hormonul somatotrop, hormonii tiroidieni şi vitamina D; de asemenea anumiţi factori metabolici, cum ar fi: disponibilitatea de calciu şi fosfaţi, cantitatea de vitamină D, nivelul secreţiei de parathormon etc., intervin în special în depunerea sărurilor în timpul formării dinţilor (16).

Sărurile minerale ale dinţilor, la fel ca şi cele osoase, sînt constituite din hidroxiapatită, care absoarbe carbonaţi şi diverşi cationi, pe care îi leagă în structura cristalului. Experimental s-a demonstrat că permanent la nivelul dinţilor au loc procese de depunere de noi săruri minerale şi de mobilizare a sărurilor vechi, procesul avînd loc la nivelul cimentului şi dentinei şi, extrem de puţin intens, şi la nivelul smalţului (ale cărui schimburi ionice au loc cu sărurile prezente în salivă). Mecanismele depozitării şi reabsorbţiei substanţelor minerale din dentină sînt necunoscute. Se presupune că micile prelungiri ale odontoblaştilor, care pătrund în tubii dentinici, absorb săruri minerale, dar şi aduc săruri care să le înlocuiască pe cele mobilizate.

În perioada formării dinţilor este necesară prezenţa unor mici cantităţi de fluor, care se încorporează în structura biochimică a dintelui, sub formă de fluoroxiapatită, combinaţie ce are o rezistenţă deosebită la acţiunea acizilor. Fluorul, printr-un mecanism încă necunoscut, protejează dintele împotriva cariei, dinţii cariaţi avînd un conţinut de fluor mai scăzut şi o solubilitate în acizi mai mare decît dinţii normali. S-a sugerat că fluorul s-ar combina cu mici cantităţi de metale, necesare pentru activarea enzimelor bacteriene, astfel bacteriile devenind inactive; de asemenea fluorul împiedică degradarea anaerobă a glucozei şi formarea de acid lactic. Deşi mecanismul anticariogen al fluorului nu este încă cunoscut, este demonstrat că dinţii conţin cel mai mult fluor şi anume (exprimat în mg/100 g); smalţul 116—180, dentina 56, în timp ce osul conţine 49,5 diafiza şi 11,87 epifiza, părul 15, creierul 0,7, ficatul 0,64 etc.

Ocluzia, definită prin raporturile care se stabilesc între dinţii celor 2 arcade în cursul diferitelor mişcări ale mandibulei, deţine importanţă majoră în funcţionalitatea aparatului dento-maxilar şi eficienţa masticaţiei (38). Ocluzia, în afara rolului în dirijarea poziţionării dinţilor pe arcadă în faza finală a erupţiei lor, reprezintă momentul în care contracţiile musculare se transformă în presiuni ocluzale, cu influenţe fiziologice (sau distructive) asupra parodonţiului, care, la rîndul lor, realizează adaptări reflexe ale ciclurilor masticatorii (7).

Importanţa majoră a ocluziei explică multiplele studii care i-au fost dedicate şi concepţiile care au dominat multă vreme asupra mecanismului ei. Diferitele orientări mai vechi şi greşite (morfologică-ortodontică, mecanicistă etc.) au fost înlocuite cu orientarea funcţională, care, fără a nega caracterele morfologice ale ocluziei, accentuează în special aspectul ei funcţional, pentru că nu rareori un deficit morfologic poate fi compensat prin adaptări funcţionale, care permit ca masticaţia să decurgă satisfăcător (6).

Suprafaţa multireliefată a dentiţiei din regiunile laterale creşte mult randamentul masticaţiei, existînd

peste 25 de cuspizi activi, 86 creste primare active, 120 creste secundare, 26 fosete şi 27 şanţuri interlobare şi cîteva zeci de şanţuri accesorii. Acest relief ocluzal permite ca, dezvoltînd o presiune ocluzală redusă, să se obţină o măcinare mai bună a alimentelor, într-un timp mai redus şi cu o solicitare liminară a structurilor aparatului dento-maxilar. Din acestea rezultă şi rolul nefast al abraziunii cu ştergerea reliefului ocluzal, iniţial afectînd doar cuspizii activi şi apoi întreaga suprafaţă ocluzală, care devenind plană reduce mult eficienţa masticaţiei şi măreşte efortul de rezistenţă al structurilor parodonţiale (6). În cazul unor suprafeţe ocluzale plane, pe unitatea de suprafaţă presiunea de ocluzie trebuie să fie mai mare pentru a se obţine triturarea alimentelor, mai ales că aceasta se realizează prin strivire şi nu prin secţionare, necesitînd un efort excesiv din partea musculaturii, a parodonţiului şi a articulaţiilor temporo-mandibulare (6).

Ocluzia funcţională trebuie să satisfacă 5 criterii după opinia emisă de Pankey, Maun şi Schuyler (citaţi de Ene) (7) şi anume:

1. Stopuri ocluzale — contacte realizate de cuspizi cu fosele antagoniste — stabile şi simultane pe cît mai mulţi dinţi, cînd condilii mandibulei se află în relaţie centrică (poziţia cea mai înaltă, cea mai posterioară şi neforţată a condililor în cavitatea glenoidă), şi în intercuspidare maximă, în aceste condiţii intensitatea forţei care se exercită pe fiecare dinte fiind mai mică. Contactele între cuspizi şi fosetele antagoniste se fac în plan vertical şi, cînd sînt corecte, nu permit deplasări nici în plan vertical şi nici în plan orizontal. Schimbarea axului unui dinte din diverse motive (carie proximală, refacere ocluzală necorespunzătoare, suprasarcini etc.) face ca presiunile obişnuite determinate de contracţiile musculare să devină nocive pentru membrana parodontală şi să se producă liză osoasă alveolară. Dar parodonţiul suferă o degenerescenţă hialină şi atunci cînd din diverse cauze dintele nu mai este supus presiunilor ocluzale. Traumatizări ale parodonţiului pot apărea şi în cazul unor dinţi în poziţie normală şi cu transmitere a forţelor ocluzale în axul lung al dintelui, atunci cînd parodonţiul este slăbit din diverse cauze, sau cînd acţionează îndelung forţe prea mari (7).

2. Ghidaj (determinant) anterior în acord cu mişcările funcţionale şi cu posibilităţile articulaţiei temporomandibulare. Mişcările mandibulei, în marea majoritate automatizate, au la bază reflexe perfecţionate de-a lungul dezvoltării filogenetice şi sînt ghidate local de 2 factori, care determină direcţia mişcării: ghidajul posterior, reprezentat de articulaţia temporo-mandibulară şi ghidajul anterior, dependent de tipul de contact dintre dinţii frontali, maxilari şi mandibulari. Dinţii frontali au mare importanţă în ghidarea aproape a tuturor mişcărilor mandibulare, protejînd parodonţiul dinţilor cuspidaţi împotriva forţelor orizontale, care se generează în cursul mişcărilor de propulsie şi de diducţie ale mandibulei. Prin această ghidare dinţii frontali asigură mişcările mandibulare astfel încît să poată produce cu uşurinţă dezangrenarea dinţilor laterali, cînd forţele orizontale cresc la niveluri periculoase pentru ei. Mişcările mandibulei în articulaţia temporo-mandibulară constituie mişcări extreme, în timp ce mişcările segmentului anterior al mandibulei, limitate de către musculatură, sînt mişcări funcţionale, care realizează contactul dinţilor anteriori. Dar contactul dintre dinţii anteriori, care dirijează mişcările segmentului ante-

rior al mandibulei în propulsie, dirijează și mișcările de lateralitate ale mandibulei — ghidajul antero-lateral. Un rol fundamental în dirijarea mișcărilor de lateralitate ale mandibulei are caninul superior, care, în afara altor proprietăți, posedă o sensibilitate proprioceptivă extrem de ridicată, grație căreia, atunci cînd forțele orizontale care acționează asupra lui ating o anumită limită, se produce scăderea intensității contracției musculare. De altfel terminațiile nervoase parodonțiale sînt extrem de sensibile la variații minime de presiune și ca urmare interferențe minime modifică stereotipul funcționalității musculare și mandibula realizează o ocluzie de conveniență (de vecinătate), situație nouă în care poziția condililor devine asimetrică, ceea ce poate influența negativ parodonțiul, un mușchi sau un grup de mușchi, provocînd un spasm care poate determina abraziuni ale reliefului dentar, slăbirea parodonțiului, afectarea pulpei dentare, sau se manifestă ca o crampă dureroasă a musculaturii temporo-mandibulare sau a mușchilor învecinați. Repetarea contactului patologic duce la transformarea mișcării mandibulare de necesitate în mișcare reflexă automatizată (7).

3. Dezocluzia tuturor dinților laterali cuspidați, cînd mandibula este în propulsie, pînă la ajungerea dinților frontali în poziția cap-la cap. Contactul între dinții laterali, observat uneori în cursul mișcării de propulsie a mandibulei, este generator de tulburări, deoarece deviază mandibula de partea opusă. Alteori acest contact prematur apare chiar în momentul cînd dinții se află în poziție cap-la cap. În ambele cazuri acest contact trebuie înlăturat. Prezența unui molar extruzat, sau a unei prelungiri a mucoasei care acoperă molarul de minte inferior, are ca rezultat extruzia dinților anteriori în partea opusă contactului traumatogen, iar în cazul cînd molarul de minte superior este răspunzător de tulburarea mișcării mandibulei, fenomenele descrise sînt prezente de aceeași parte (7). Pierderea timpurie a molarului inferior de 6 ani produce mezioversiunea molarilor 2 și 3, cu alterări ale dinților frontali superiori și, cînd mandibula face mișcări de lateralitate, contacte patogene între cuspizii disto-vestibulari inferiori și cei palatinali de partea inactivă (7). Multiple alte situații se pot întîlni în practica stomatologică, în care propulsia mandibulei nu produce desangrenarea totală a dinților cuspidați, situații care creează contacte traumatogene cu consecințe severe (7).

4. Dezocluzia tuturor dinților cuspidați de partea inactivă cînd mandibula face mișcarea de lateralitate, deoarece toate contactele de partea inactivă sînt, nu numai ineficiente funcțional, dar generatoare de traume. Asemenea contacte traumatizante, evitate de pacient prin mișcări de lateralitate a mandibulei deoarece sînt dureroase, trebuie adesea să fie puse în evidență de către stomatolog prin efectuarea de mișcări mandibulare de diducție (7).

5. Absența interferențelor dinților cuspidați de partea activă în timpul mișcărilor de lateralitate provocate prin ghidajul antero-lateral de aceeași parte, deoarece orice contact al unui dinte cuspidat care împiedică ghidajul antero-lateral de aceeași parte este traumatogen și trebuie înlăturat. Uneori dinții anteriori nu pot realiza dezocluzia din cauza unor raporturi necorespunzătoare între arcade, dezocluzia dinților laterali de partea inactivă trebuind să fie făcută de dinții cuspidați de partea activă. Alteori dinții anteriori au parodonțiul alterat și nu mai pot su-

porta ghidarea, nici a mişcărilor de propulsie şi nici a celor de lateralitate şi este necesar ca unii dinţi cuspidaţi să realizeze contact de grup cu dinţii anteriori. Pierderea dinţilor antagonişti, protezele necorespunzătoare, tratamentele ortodontice incorecte, realizarea protetică a unei ocluzii morfologic inadecuate prin înălţimea şi panta externă a cuspizilor mandibulari sau înălţimea cuspizilor orali, punţi frontale care realizează un ghidaj antero-lateral prea deschis faţă de înălţimea cuspizilor dinţilor laterali etc. sînt alte cauze de interferenţă de partea activă (7).

Aceste 5 criterii, cele mai importante pentru realizarea unei ocluzii funcţionale, au ca rezultat masticaţia uşoară, bilaterală, lipsa tasării alimentelor între dinţi şi a contactelor dinţi-mucoasă şi o solicitare minimă a aparatului dento-maxilar (7).

FIZIOPATOLOGIA MASTICAŢIEI

Procesul masticaţiei se efectuează normal numai în condiţiile integrităţii morfofuncţionale a aparatului dento-maxilar şi a mecanismelor nervoase de reglare. Actul normal al masticaţiei cuprinde mişcări de deschidere şi închidere a orificiului bucal (coborîrea şi ridicarea mandibulei), introducerea unei cantităţi adecvate de alimente în gură şi mişcările propriu-zise de masticaţie, toate aceste procese putînd fi tulburate în anumite condiţii patologice (43).

Aportul de alimente poate fi îngreuiat prin dificultăţile deschiderii suficiente a gurii, din cauza unor afecţiuni ale buzelor (inflamaţii acute, plăgi labiale, arsuri, retracţii cicatriceale posttraumatice sau postcaustice, *lupus vulgaris* etc.), sau ca urmare a contracturii maseterilor (trismus), consecutivă unor afecţiuni ale articulaţiei temporo-mandibulare (plăgi, traumatisme, artrite, leziuni sau luxaţii meniscale etc.), a unor inflamaţii de vecinătate (abces peritonsilar etc.), a unor procese inflamatorii dentare, sau a tetanosului.

Procesul masticaţiei necesită o anumită forţă masticatorie şi un anumit timp de masticaţie. Forţa masticatorie scade în cazul unor malformaţii bucale („gura de lup"), anomalii de poziţie ale dinţilor şi maxilarului, dar mai ales în cazul unor leziuni dentare (parodontopatii avansate, periostite alveolare, pulpite, pioree alveolară etc.) care slăbesc fixitatea dinţilor, precum şi în stomatitele grave: bacteriene, toxice (săruri ale metalelor grele), scorbutice, leucemice, agranulocitare etc. Leziunile dentare, ca de altfel şi leziunile limbii şi leziunile difuze ale mucoasei bucale şi ale gingiilor, determină şi scurtarea timpului de masticaţie, din cauza durerii provocate de mestecatul alimentelor, scăzînd astfel eficienţa procesului. Leziunile căilor aferente şi eferente (paralizii de trigemen sau facial etc.) şi ale centrului deglutiţiei sînt extrem de rare şi cînd se produc afectează şi masticaţia în cadrul unor tulburări mai complexe. În sfîrşit, tulburări ale masticaţiei sînt uneori consecinţa unor afecţiuni psihice (nevroze avansate, psihopatii etc.) (43).

Cea mai importantă cauză a tulburărilor masticaţiei este fără îndoială starea dentiţiei, eficienţa masticaţiei diminuînd progresiv cu scăderea suprafeţei triturante dentare şi a unităţilor motorii. Dar şi tratamentele stomatologice incorect efectuate, modificînd morfologia dinţilor şi mai ales feţele lor ocluzale, pot determina disfuncţii ocluzale cu consecinţe severe asupra masticaţiei. Menţionăm, după Ene (8), principalele cauze ale acestor disfuncţii ocluzale iatrogene; obturaţii sau microproteze care modifică ghidajul anterior şi antero-lateral, limitează mişcările mandibulare şi realizează contacte premature sau necorespunzătoare, avînd ca urmare iritarea parodonţiului şi migrarea dinţilor; şle-

fuirea incorectă a suprafeței ocluzale a dinților și a pantelor de ghidaj în vederea echilibrării ocluzale; tratamentele ortodontice care urmăresc rezultate estetice și nu raporturi ocluzale funcționale; extracții neurmate de tratament proteic, mai ales la tineri, provocînd migrări sau versiuni dentare. Modificări importante ale ocluziei mai pot fi provocate și de fracturi ale oaselor maxilare cu deplasări ale fragmentelor, în general foarte greu de redus corect, precum și deplasările dinților consecutive proceselor inflamatorii sau neoplazice (8).

Disfuncțiile ocluzale sînt caracterizate prin contacte premature, care stimulează proprioceptorii parodonțiali, declanșînd reflexul miotatic și tulburînd activitatea musculară normală și sinergică. Instalarea unei ocluzii de necesitate impune un alt tip de activitate musculară, mușchii solicitați intensiv, fără pauze, devin dureroși, obosesc și apoi se instalează un spasm, care alterează suplimentar irigația mușchiului (8). Ocluzia de necesitate poate fi tolerată fără consecințe nocive pentru parodonțiu, mușchi și articulațiile temporo-mandibulare, devenind o ocluzie de obișnuință. Dacă însă solicitările impuse de ocluzia de necesitate depășesc posibilitățile de adaptare ale parodonțiului, se ajunge la mobilitate dureroasă, liză osoasă, dureri dentare și chiar pierderea dinților suprasolicitați, sau se produce obosirea unui grup muscular cu instalarea consecutivă a spasmului dureros, sau în sfîrșit se instalează leziuni articulare cu manifestări caracteristice (8).

Consecințele tulburărilor de masticație sînt urmarea deglutiției unor fragmente alimentare insuficient fărâmițate, care pot provoca lezarea mecanică a mucoasei esofagiene și gastrice, de aceea unele afecțiuni gastrice au fost atribuite încă de multă vreme tulburărilor masticatorii; de asemenea masticația insuficientă întîrzie evacuarea conținutului gastric și diminuează digestia și absorbția, cel puțin a unor alimente. S-au descris și stări de denutriție consecutiv tulburărilor de masticație, datorite faptului că bolnavii evită să mănînce alimente consistente care se mestecă mai greu. S-au mai atribuit tulburărilor de masticație o serie de afectări digestive (intestinale, hepatobiliare etc.) sau extradigestive (cardiace, nervoase etc.), dar corelațiile dintre aceste afecțiuni nu sînt dovedite concludent.

Bibliografie selectivă

1. BASTIAN M. — *Chir. Dent. Fr.*, 1973, 10, 63.
2. BLOM S. — *Acta Physiol. scand.*, 1960, *49*, suppl. 170, 1—97.
3. CREED R. S., DENNY-BROWN D., ECCLES J. C., LIDDEL E. C., SHERRINGTON C. S. — Reflex Activity of the Spinal Cord. Ed. Clarendon, Oxford, 1932.
4. DAVENPORT W. — A Digest of Digestion, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1975.
5. DICULESCU I., ONICESCU DOINA, RÂMNICEANU C. — Histologia, Edit. Didactică și Pedagogică, 1970, pag. 105—117.
6. DUMITRESCU ST., COCA I. — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, *26*, 4, 283.
7. ENE L. — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, *26*, 3, 187.
8. ENE L. — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, *26*, 4, 263.
9. FARRELL J. H. — *Brit. dent. J.*, 1956, 100, 149.
10. FONTENELLE A., WODA A. — Activité tonique et posture de la mandibule. Mastication. Deglution. In: „Orthopédie dento-faciale“ (sub red. Chateau M.), J. Prélat, Paris, 1976, p. 245—280.
11. GAIRNS K. — *J. Dent. Res.*, 1956, 35, 958.
12. GILLINGS B. R., GRAHAM C. H., DUCKMANTON N. A. — *J. Prosth. Dent.*, 1973, 29, 616.

13. GIBBS C. M., SNIT S. R., BENZ S. T. — *J. Prosth. Dent.*, 1973, 30, 283.
14. GOLDBERG L. J. — *Arch. oral. Biol.*, 1972, 17, 565.
15. GREENFIELD B. E., WYKE B. — *Nature (Lond.)*, 1966, 211, 940.
16. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, ed. a V-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975.
17. HAMADA T., TAKATA M., KAWAMURA Y. — *J. Physiol. Soc. (Jap.)* 1970, 33, 210.
18. HANNAM A. G., MATTEWS B., YEMM R. — *Arch. oral Biol.*, 1969, 14, 415.
19. HUGELIN A. — *Arch. ital. Biol.*, 1961, 99, 244.
20. JERGE C. R. — *J. Prosth. Dent.*, 1964, 14, 667.
21. KALLEN F. C., GANS C. — *J. Morph.*, 1972, 136, 385.
22. KAWAMURA Y. — *Actualités odontostomat.*, 1973, 102, 363.
23. KAWAMURA Y., KATO I., TAKATA M. — *J. Dent. Res.*, 1967, 46, 1 356.
24. KIDOKORO Y., KUBOTA K., SHUTO S., SUMINO R. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 695.
25. KIDOKORO Y., KUBATA K., SINTO S., SUMINO R. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 709.
26. KLINEBERG I. J., GREENFIELD B. E., WYKE B. D. — *Arch. oral. Biol.*, 1970, 16, 1 463.
27. KNAP F. J., RICHARDSON B. L., BOGSTAD J. — *J. Dent. Res.*, 1970, 49, 289.
28. LUND J. P. — Experiments of the Neural Mastication, These Ph. D. Univ. Western Ontario, 1969.
29. MAGOUN H. W., RONSON S. W., FISHER C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Lond.)*, 1933, 30, 292.
30. McNAMARA J. A. — *Amer. J. Anat.*, 1973, 138, 197.
31. MORIMOTO T., TAKATA M., KAWAMURA Y. — *Brain Res.*, 1972, 43, 285.
32. MUNRO R. R., GRIFFIN C. — *Arch. oral Biol.*, 1965, 10, 981.
33. MURPHY T. R. — *Arch. oral Biol.*, 1970, 11, 827.
34. NAKAMURA Y., GOLDBERG L., MIZUNO N., CLEMENTE C. D. — *Brain Res.*, 1970, 18, 241.
35. NAKAMURA Y., NAGASHIMA H., MORI S. — *Brain. Res.*, 1973, 57, 15
36. OLIVERAS J. L., WODA A., GUILBAUD G., BESSON J. M. — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1973, 276, 2 705.
37. POSSELT U. — *Int. Dent. J.*, 1961, 11, 331.
38. SAADOUN A. P. — Rev. franc. Odonto-Stomatol., 1972, 19, 392.
39. SAMINO R. — Central Neural Pathways Involved in the Jaw Opening Reflex in the cat. In: „Oral-facial Sensory and Motor Mechanisms (sub red. Dorner şi Kawamura Y.). Appleton-Century Crafts, New York, 1977, p. 315— 32.
40. SESSLE B. J., SCHMITT A. — *Arch. oral Biol.*, 1972, 17, 1 597.
41. SILVERMAN L. — Oral Physiology, C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1961.
42. TAYLOR A., CODY F. W., BOSLEY M. A. — *Exp. Neurol.*, 1973, 38, 99.
43. TEODORESCU EXARCU I. — Reglarea digestiei şi absorbţiei în vol. Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, Bucureşti, 1978, p. 662.
44. WICTORIN L., BJÖRN H., LUNDBERG M. — *J. Prosth. Dent.*, 1971, 26, 236.
45. WODA A., FONTENELLE A. — Cinematique: Organisation générale du système nerveux; les récepteurs et leur role, in vol. Orthopédie dento-faciale (sub red. Chateau M.), J. Prélat., Paris, 1976, p. 196—244.

SECREŢIA SALIVARĂ

Glande mucoase orale au toate vertebratele terestre, dar glande salivare adevărate cu roluri digestive sînt prezente numai la mamifere. Există o mare varietate atît în privinţa numărului şi structurii glandelor salivare la diverse specii, cît şi a compoziţiei chimice a salivei secretată de diferitele glande salivare.

La om saliva este secretată în special de către cele 3 perechi de glande salivare mari (parotidele, submaxilarele şi sublingualele) şi secundar de către glandele salivare parietale şi glandele mucoase prezente în mumoasa bucală (6).

Saliva deţine multiple şi complexe roluri digestive şi de protecţie (6). Prin amilază, saliva iniţiază digestia unor polizaharide (amidon, glicogen). Acţiunea enzimei, începută în gură, continuă în stomac pînă ce aciditatea sucului gastric o inactivează şi are ca rezultat transformarea în dizaharide a aproximativ 75% din amidonul bine mestecat. Un rol deosebit deţine saliva în formarea bolului alimentar, apa salivară realizînd înmuierea fragmentelor alimentare, astfel fiind uşurată acţiunea masticaţiei de a le fărîmiţa, iar mucina conglutinează fragmentele într-un bol căruia îi acoperă suprafaţa, favorizînd deglutiţia. Saliva solubilizează constituenţii alimentari, aceştia putînd influenţa receptorii gustativi numai dacă sînt dizolvaţi. Acest rol apare ca deosebit de important pentru reglarea ingestiei alimentare, precum şi pentru reglarea reflexă a secreţiei diverselor sucuri digestive. Secreţia salivară protejează mucoasa bucală de acţiunile corosive ale unor substanţe acide sau bazice, precum şi de variaţiile termice (substanţe prea reci sau prea calde). Prin înlăturarea permanentă a particulelor alimentare rămase între dinţi şi a celulelor descuamate, care ar putea servi ca mediu nutritiv pentru diverşi microbi, saliva deţine rolul de curăţire mecanică a gurii. Prin curăţirea mecanică a gurii, prin pH-ul uşor acid şi mai ales prin substanţele bactericide pe care le conţine (lizozim, bactericidină, imunoglobuline, sulfocianat de K etc.), saliva deţine un rol important în prevenirea infecţiilor digestive, iar xerostomia se însoţeşte de infecţii cronice ale dinţilor şi mucoasei bucale. Saliva este necesară şi pentru realizarea vorbirii, uscăciunea gurii îngreuind vorbirea (6). Variaţiile cantitative ale secreţiei salivare sînt condiţionate de starea de hidratare a organismului, în deshidratări existînd xerostomie care declanşează senzaţia de sete şi semnalizează necesitatea unui aport hidric, mecanism deosebit de important pentru menţinerea echilibrului hidric al organismului. La animalele lipsite de glande sudoripare, prin evaporarea salivei, favorizată de polipnee, se pierde din organism o cantitate mare de căldură, modificările salivaţiei constituind la aceste animale un

important mecanism în cadrul termolizei. În sfîrşit, trebuie menţionat că saliva reprezintă şi o cale de eliminare a o serie de substanţe de catabolism protidic (uree, acid uric, creatinină), eliminări crescute la uremici, a unor substanţe toxice anorganice şi organice (săruri de plumb, mercur, bismut, iod etc.), a unor medicamente şi a unor virusuri (rabie, poliomielită, parotidită epidemică). Aceste multiple roluri explică diversele consecinţe mecanice, gustative şi trofice ale xerostomiei, precum şi tulburările digestive şi de absorbţie intestinală.

Anatomia funcţională a glandelor salivare

Peste 90% din secreţia salivară este rezultatul activităţii glandelor salivare mari (parotide, submaxilare şi sublinguale), restul fiind secretat de către glandele parietale care tapetează întreaga mucoasă bucală, cu excepţia părţii anterioare a palatului dur şi a gingiilor.

Glandele salivare mari sînt de tip racemic, adică au structura unui ciorchine de strugure, fiind constituite dintr-un sistem tubular care se ramifică progresiv, la capătul celor mai mici canalicule fiind acinii, asemănători boabelor de strugure. Fiecare glandă salivară mare este acoperită de o capsulă conjunctivă din care se desprind septuri, care împart glanda în lobi şi apoi în lobuli. La rîndul lor, lobulii — unitatea morfofuncţională a glandei salivare —, sînt constituiţi dintr-un sistem de canale intralobulare, din care se desprind canalele intercalare terminate cu acini. Lobulul salivar are irigaţie sanguină şi limfatică şi inervaţie proprii şi este drenat de un canal unic (7).

Acinii salivari

Acinii salivari au structură diferită în diversele glande salivare şi chiar în aceeaşi glandă, unii fiind constituiţi exclusiv din celule seroase sau mucoase, alţii fiind micşti şi conţinînd atît celule mucoase cît şi seroase, acestea din urmă situate obişnuit la periferia acinului şi avînd forma unui corn (semilunele Gianuzzi) (7).

Celulele seroase, de formă mai mult sau mai puţin piramidală, prezintă la polul apical microvilozităţi şi la polul bazal numeroase repliuri ale membranei şi uneori interdigitaţii de la o celulă la alta, dispozitive structurale legate de capacitatea de secreţie crescută a acestor celule. Nucleul situat central este mare şi veziculos, reticulul endoplasmic foarte bine dezvoltat este situat în partea bazală a celulei şi constă din veziculele turtite aşezate paralel şi purtînd pe membrană ribosomi, formaţiuni la nivelul cărora are loc sinteza de proteine. În partea apicală a celulei se află complexul Golgi, din care se desprind vezicule cu dublă membrană şi diametrul de 1—2 μ — granulaţiile zimogenice —, în care se găsesc enzimele (fig. 9). Stimularea activităţii secretoare prin pilocarpină este urmată de eliberarea conţinutului glandelor în citoplasmă sau în lumenul acinar, după fuzionarea membranei granulelor cu membrana apicală, după care era loc proliferarea reticulului endoplasmic, acumularea secreţiei în cisterne şi formarea de noi granulaţii în citoplasmă. Blocarea secreţiei prin atropină provoacă acumularea granulelor zimogene, cu reducerea concomitentă a reticulului endoplasmic.

Celule mucoase, de formă asemănătoare cu a celulelor seroase, se diferenţiază de acestea prin nucleu, care este situat spre polul inferior al celulei, este unic, intens colorat, şi prin granulele de secreţie (granule

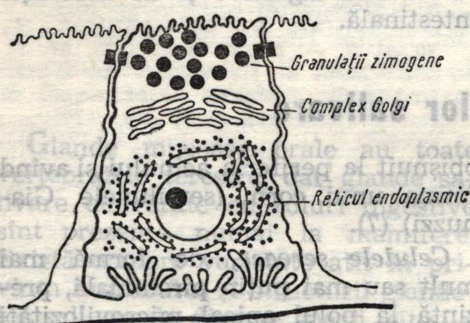


Fig. 9 — Celulă seroasă din glanda parotidă (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R., 1976).

de mucinogen) mari, translucide, sub formă de flocoane numeroase, slab individualizate, dînd celulei un aspect noros (fig. 10).

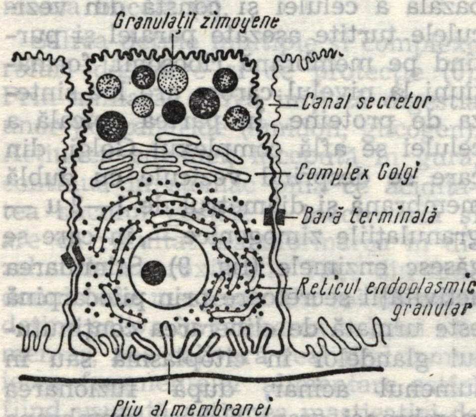


Fig. 10 — Celulă mucoasă din glanda submaxilară (reprodusă după Minaire Y şi Lambert R., 1976).

Ducturile salivare

Ducturile salivare au structură şi funcţii diferite (fig. 11). Acinii se continuă direct cu ducturile intercalare (pasajele Boll), scurte şi strîmte, cu peretele constituit dintr-un strat unic de celule mici, cuboide, cu nucleu mare şi citoplasmă puţină cu foarte rare granule. Urmează ducturile intralobulare (canalele striate sau



Fig. 11 — Reprezentare schematică a sistemului de ducturi salivare la om. 1 — Parotidă, 2 — Submaxilară, 3 — Sublinguală, Zonele negre — ducturi intercalare; zonele haşurate — ducturi striate; zonele albe — ducturi interlobulare şi interlobare (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

canalele Pflügger), avînd peretele format de asemenea dintr-un strat unic de celule înalte, prevăzute cu microvilozităţi la polul apical, dovadă a unei intense activităţi absorbtive, cu nucleu central şi citoplasmă eozinofilă spre polul apical şi bazofilă spre polul opus. În citoplasma supranucleară se găsesc granule cu diametrul de aproximativ 0,25 μ, care conţin produşii de sinteză ai celulei, ce vor fi secretaţi în lumenul tubilor. Caracteristica acestor celule este prezenţa în zona subnucleară a unor striaţii perpendiculare pe membrana bazală, constituite din mitocondrii aşezate în şir, datorită unor invaginări ale membranei bazale. Această structură „în perie" măreşte foarte mult suprafaţa celulei şi facilitează procesele intense de reabsorbţie şi secreţie, realizate cu energia eliberată, sub influenţa activităţii metabolice intense, catalizată de enzimele mitocondriale. O structură similară se mai găseşte la

nivelul tubilor contorţi renali. În continuare, urmează ducturile interlobulare sau excretoare, cu peretele alcătuit din două straturi celulare, un strat superficial cilindric şi un strat profund turtit. Structura canalelor excretoare se menţine pînă aproape de terminarea lor în gură, cînd epiteliul devine stratificat şi exfoliativ (7).

Structura generală a glandelor salivare descrisă anterior prezintă anumite particularităţi la nivelul principalelor glande (7).

Glandele parotide, cele mai mari glande salivare ale omului, cîntărind la adult 20—30 g fiecare, sînt glande exclusiv seroase, constituite din acini formaţi din 2—6 celule seroase situate pe o membrană bazală, lumen îngust, filiform. Între celulele seroase şi membrana bazală se găsesc celule mioepiteliale (celule „în coşuleţ"), de formă stelată, cu prelungiri lungi, care prin contracţia lor ajută la împingerea salivei preformată în lumenul ducturilor intercalare. Fibrele nervoase amielinice din jurul acinilor străbat membrana bazală şi se distribuie celulelor seroase. Sistemul de canale are structura descrisă anterior, cu menţiunea că ducturile striate sînt bine dezvoltate, în legătură cu rolul lor fiziologic important. În final, saliva secretată de glandele parotide se elimină în gură prin canalul Stenon, care se deschide în dreptul celui de al doilea molar superior.

Glandele submaxilare, în formă de nucă turtită, cîntăresc la adult 8—10 g fiecare şi sînt glande mixte, în care raportul dintre celulele seroase şi cele mucoase este de 4/1. La om predomină acinii seroşi, cei mucoşi sînt rari, cei mai mulţi acini fiind micşti. Canalele intercalare seamănă cu cele ale parotidei, iar canalele intralobulare sînt constituite, în canalul striat din celule striate identice cu cele din canalele corespunzătoare parotidiene, iar în canalul granular, învecinat acinului, din celule bogate în granule de secreţie, mai ales cînd glanda este în repaus funcţional. Nu se cunoaşte natura secreţiei lor, dar se ştie că numărul granulelor scade în timpul activităţii secretoare. Între acini există terminaţii nervoase amielinice, vasomotoare şi sensitive, care nu ajung însă în contact cu celulele acinoase. Sistemul ductular al submaxilarei se colectează într-un canal larg — canalul Warton —, care se deschide pe planşeul bucal în vîrful carunculei sublinguale, lateral de frîul lingual.

Glandele sublinguale, de formă alungită, cîntărind la om 2—3 g fiecare, sînt glande predominant mucoase, raportul între celulele seroase şi cele mucoase fiind de 1/4. Canalele intercalare şi intralobulare sînt slab dezvoltate, deoarece procesele de reabsorbţie şi secreţie sînt foarte reduse. Terminaţiile nervoase amielinice pătrund profund printre celulele acinilor. Spre deosebire de celelalte glande salivare, sublingualele obişnuite nu sînt drenate de un canal excretor unic, ci de 5—15 canale mici şi scurte — ducturile Rivinus —, care se deschid pe mici papile situate de-a lungul crestei plicii sublinguale. Adesea porţiunea anterioară a glandei este drenată de un canal larg — canalul Bartholin —, care se deschide lîngă canalul Warton.

G l a n d e l e p a r i e t a l e diseminate în mucoasa bucală, sînt grupate în special labial (faţa internă a buzelor), jugal (faţa internă a obrazului) şi palatinal (partea posterioară a palatului, văl şi luetă). Aceste glande salivare minore, reprezentate de mici acini glandulari seroşi sau mucoşi, situaţi în corionul mucoasei, secretă un lichid hipoton, care nu conţine nici amilază, nici bicarbonat şi este sărac în fosfaţi.

Vascularizaţia glandelor salivare

Vascularizaţia glandelor salivare este foarte abundentă comparativ cu volumul lor şi creşte de cîteva ori în timpul perioadei de activitate, demonstrînd strînsa legătură dintre irigaţie şi funcţia secretoare. Astfel la cîine debitul sanguin de repaus al submaxilarei este de aproximativ 0,3 ml/g/min (de 20 de ori mai mare decît debitul sanguin al muşchiului în repaus), iar consecutiv stimulării parasimpatice creşte de 5 ori.

Glandele salivare îşi primesc sîngele arterial din artera carotidă externă, parotidele din artera auriculară posterioară, submaxilarele din arterele facială şi linguală şi sublingualele din arterele sublinguală şi submentonieră. În interiorul glandei ramificaţiile arteriale sînt calcate pe cele ale reţelei de canale. În lobuli arteriolele formează un prim plex în jurul ducturilor intralobulare, iar ramuri plecate din acest plex formează un nou plex capilar în jurul acinilor. Cea mai mare parte a irigaţiei arteriale în lobuli se face în contracurent cu direcţia fluxului salivar, dispozitiv foarte important pentru transformările pe care le suferă saliva primară în timpul cît străbate ducturile. De altfel activitatea de transport activ a ducturilor este favorizată şi de irigaţia lor mai bogată comparativ cu cea a acinilor. Plexurile capilare din jurul ducturilor şi al acinilor se colectează în venule care însoţesc canalele excretoare. S-au descris numeroase anastomoze arteriovenoase, similare cu vasele juxtaglomerulare din rinichi, prevăzute cu celule epiteliale mari, la fel cu cele descrise la nivelul aparatului juxtaglomerular. Rolul lor nu este încă cunoscut. În apropiere de hilul glandelor unele vene prezintă dilataţii sacciforme, care ar servi ca rezervor, mărind retrograd presiunea în circulaţia capilară în timpul activităţii secretoare.

Limfa, drenată din spaţiile periacinoase, este colectată de vase limfatice care au un traiect similar cu cel al sistemului de canale şi cu vasele sanguine şi se termină în ganglionii cervicali superficiali şi profunzi.

Inervaţia vegetativă a glandelor salivare

Inervaţia vegetativă a glandelor salivare este asigurată de fibre nervoase parasimpatice şi simpatice, care exercită influenţe majore asupra secreţiei, fluxului sanguin, activităţii muşchiului neted ductular, troficii şi metabolismului glandelor salivare (a se vedea subcapitolul „Reglarea secreţiei salivare").

Compoziţia şi mecanismele secreţiei salivare

Saliva din cavitatea bucală este un amestec al secreţiei celor 3 perechi de glande salivare mari şi al numeroaselor glande mucoase accesorii diseminate în întreaga mucoasă bucală. Compoziţia secreţiei diverselor glande salivare este diferită şi rata fluxului secreţiei influenţează de asemenea concentraţia unora din constituenţii anorganici ai salivei. Aceste caracteristici stau la baza adaptării compoziţiei salivare în funcţie de stimulul care declanşează secreţia.

Secreţia salivară la om este continuă, fiind întreţinută de numeroşi stimuli nervoşi. În repaus şi în lipsa unor stimulări bucale, debitul salivar

la om este de 0,3—0,5 ml/min, dar cu variaţii individuale foarte mari (1 la 30), datorită excitabilităţii diferite a mecanismelor nervoase de reglare. În timpul somnului debitul salivar este foarte redus (0,05 ml/min), consecutiv stimulării reflexe se ajunge la debite de 1,5—2,3 ml/min, iar după pilocarpină debitul poate ajunge la 5 ml/min. Din totalul secreţiei „bazale", submaxilarele contribuie cu 70%, parotidele cu 25 % şi sublingualele cu 5% (21). Creşterea activităţii secretoare sub influenţa stimulilor alimentari se realizează prin participarea diferită a diverselor glande salivare mari, în funcţie de proprietăţile fizico-chimice ale alimentelor introduse în gură. În general, creşte mai ales secreţia parotidiană, care în cazul unor stimulări puternice poate ajunge chiar la dublul secreţiei submaxilare.

Cantitatea de salivă secretată zilnic la om variază între 1 000 şi 1 500 ml, cea mai mare parte fiind secretată în timpul meselor (14). Comparativ cu alte organe secretoare digestive, glandele salivare elaborează pe gram de ţesut un volum foarte mare de secreţie. Astfel, în timp ce pancreasul în totalitate poate atinge o rată maximă de secreţie de 1 ml/min, glanda submaxilară poate secreta 1 ml/g de ţesut/min, deci, de 50 ori mai mult (16).

Greutatea specifică a salivei este obişnuit cuprinsă între 1 002 şi 1 012, secreţia tuturor glandelor salivare fiind uşor hipoosmotică faţă de plasmă (6). Osmolaritatea salivară creşte pe măsură ce este stimulată secreţia, pînă ce se ajunge la rata maximă de secreţie, cînd osmolaritatea salivară devine egală cu cea plasmatică. Osmolaritatea salivară creşte consecutiv deshidratării şi scade prin hidratare.

Reacţia chimică a salivei mixte este uşor acidă, pH fiind variabil între 5,75 şi 7,05 (14). Menţinerea aproape constantă a reacţiei chimice salivare se datorează sistemelor tampon (bicarbonaţi şi fosfaţi) şi mucinei. Concentraţia plasmatică a CO_2 liber şi combinat are o influenţă deosebită asupra pH-ului salivar, hiperventilaţia (şi faza gastrică a digestiei) provocînd creşteri, iar hipoventilaţia scăderi ale pH-ului salivar. S-a acordat o mare importanţă studiului pH-ului salivar, deoarece alcalinizarea salivei determină precipitarea sărurilor de calciu, care se depun pe dinţi (tartrul dentar).

Saliva mixtă bucală este un lichid transparent, filant datorită mucinei, uşor opalescent din cauza leucocitelor şi a resturilor de celule epiteliale şi care conţine aproximativ 99,4% apă şi 0,6% reziduu uscat, din care 0,4 % sînt substanţe organice şi 0,2% substanţe anorganice.

Substanţele organice salivare

Substanţele organice salivare constau în special din proteine, de provenienţă plasmatică sau sintetizate de către celulele glandelor salivare. Proteinele care se găsesc în salivă în concentraţii de aproximativ 1/10 din cele plasmatice, conferă salivei anumite proprietăţi fizice. Astfel, saliva parotidiană este apoasă şi cu viscozitate redusă, iar cea submaxilară este vîscoasă şi filantă din cauza conţinutului ridicat în mucoproteine. Creşterea ratei fluxului măreşte conţinutul de proteine secretate pe unitatea de timp, dovadă că producerea de proteine de către glandele salivare este mai lentă comparativ cu rata secreţiei lor. Electroforeza, cromatografia şi metodele imunologice au permis studiul detaliat al proteinelor salivare, demonstrînd că acestea diferă atît cantitativ cît şi calitativ de cele plasmatice, existînd diferenţe importante şi între secreţiile diverselor glande.

Proteinele salivare constau din următoarele grupe principale:

— *Proteinele plasmatice* constituie aproximativ 20% din totalul proteinelor salivare şi provin, probabil exclusiv, din glandele submaxilare. Prin imunoelectroforeză s-a precizat că în salivă se găsesc: prealbumină, albumină (reprezentînd 10% din proteinele salivare), α_1-glicoproteine, α_1-antitripsină, ceruloplasmină, α_2-macroglobulină, transferină, β-lipoproteine şi imunoglobuline din clasele IgG, IgA şi IgM. În afara IgA seric, în salivă se găseşte IgA secretor, format din două molecule de IgA, sintetizat de plasmocitele şi limfocitele din submucoasă, unite printr-un polipeptid (piesa J) şi înconjurate de o glicoproteină — piesă secretoare elaborată de epiteliul salivar. Prin metodele obişnuite de imunodifuziune la subiecţi normali se poate evidenţia în salivă doar prezenţa IgA, din care 80% se află sub formă de IgA secretor (19).

— *Enzimele salivare* sînt reprezentate de amilază, lizozim şi kallikreină.

Amilaza salivară (ptialina) este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 50 000, care prin electroforeză pe acrilamidă s-a dovedit a fi constituită din mai multe izoenzime (în saliva parotidiană umană între 3 şi 6 la diverşi subiecţi) (12). Mai concentrată în saliva parotidiană decît în cea submaxilară, ptialina este depozitată în condiţii de repaus secretor în granulele zimogenice din celulele seroase acinare, reprezentînd 30—40% din conţinutul proteic al acestora (13). Stimularea secreţiei glandulare este urmată de descărcarea conţinutului granulelor secretoare în lumen şi sinteza de noi molecule de amilază activă de către ribozomii celulari, iar cînd stimularea continuă amilaza sintetizată nu mai este depusă în granulele zimogenice, ci este descărcată direct în lumenul glandular. Amilaza salivară are pH optim de acţiune 6,9, necesită pentru a fi activată Cl^- şi Ca^{2+}, acţionează asupra amidonului fiert sau copt şi asupra glicogenului, hidrolizînd legăturile de tip 1—4 (α—1·4 glucozidază) de la mijlocul şi de la extremităţile lanţurilor, fiind deci o endo- şi o exoamilază. Consecutiv acţiunii ptialinei rezultă oligozaharide: maltoză (un dizaharid), maltotrioză (un trizaharid), cîţiva polimeri ceva mai mari cu legături α—1·4 şi dextrine limită, polimeri ramificaţi conţinînd în medie aproximativ 8 molecule de glucoză şi o legătură de tip 1.6, care nu poate fi hidrolizată de către ptialină.

Ptialina este inactivată cînd pH-ul mediului scade sub 4,5. Cu toate acestea acţiunea ei hidrolitică continuă un timp şi în stomac, deoarece bolul alimentar nu este impregnat decît lent cu suc gastric acid (2).

Lizozimul, o mucoproteină constituită din 129 aminoacizi (fig. 12), se găseşte în diverse umori ale organismului printre care şi în salivă. Prezent în cantităţi mai mari în saliva submaxilară comparativ cu cea parotidiană, lizozimul este o enzimă care hidrolizează specific legăturile ozidice dintre N-acetilglucozamină şi acidul N-acetilmuranic. Aceste zaharuri aminate se găsesc în lanţurile polizaharidice ale membranei unor bacterii şi de aceea lizozimul exercită acţiune bacteriolitică asupra unor germeni (streptococi, stafilococi, micrococi, proteus, brucella etc.).

Kallikreina se găseşte în diverse ţesuturi, între care şi în glandele salivare, sub forma unor precursori inactivi (kallikreinogeni) şi este activată, prin proteoliză, în timpul activităţii secretoare salivare de către un activator prezent atît în parotide cît şi în salivă. Kallikreina acţionea-

ză hidrolitic asupra unor glicoproteine plasmatice (kininogeni), eliberînd un decapeptid numit kallidină (lisilbradikinină) și bradikinină, un nonopeptid cu acțiune puternic vasodilatatoare, care ar interveni local

Fig. 12 — Lizozimul (reprodusă după Groza P., 1980).

provocînd creșteri ale fluxului sanguin necesare menținerii secreției salivare la un nivel ridicat (fig. 16).

Prezența altor enzime salivare (maltază, lipază etc.) este negată de cercetări mai recente.

— *Mucinele salivare* sînt macromolecule constituite din lanțuri polipeptidice pe care se grefează catene glucidice alcătuite din oze (galactoză, manoză, fucoză), acizi uronici, hexozamine acetilate (acetilglucozamină, acetilgalactozamină), hexozamine sulfatate, derivați acetilați ai acidului neuraminic (acid sialic). În mucinele neutre predomină ozele sau ozaminele, în sialomucine acizii sialici și în sulfomucine hexozaminele sulfatate. Dintre mucinele salivare cele mai abundente sînt glicoproteinele constituite din lanțuri polipeptidice, conținînd polizaharide oligomerice, reunite în macromolecule. Saliva parotidiană fluidă conține cantități reduse de glicoproteine, iar saliva foarte vîscoasă a glandelor submaxilare și sublinguale conține cantități crescute de glicoproteine, mucine neutre, sialo- și sulfomucine (19), cea mai vîscoasă și mai bogată în glicoproteine și sulfomucine fiind însă saliva secretată de glandele accesorii ale mucoasei vălului palatin și luetei. Mucinele salivare dețin roluri importante, ele aderă la constituenții alimentari favorizînd formarea bolului alimentar și lubrefiindu-l, protejează mucoasa, acționează ca sisteme tampon etc.

— *Antigenele de grup sanguin* sînt glicoproteine prezente în saliva a 80% din oameni (subiecți secretori) și absente la 20% (subiecți nesecretori). Antigenele de grup sînt constituite dintr-un lanț polipeptidic de care sînt legate oligozaharide (cu greutate moleculară aproximativ 2 300), care se termină prin 3 ramificații, dintre care 2 sînt purtătoare ale determinanților grupului sanguin (A sau B), iar la cei din grupul O (I) lanțurile sînt neterminate. Saliva parotidiană conține rar substanțe de grup sanguin și numai în concentrație redusă, în timp ce în saliva celorlalte glande salivare mari, mai ales în cea a sublingualelor, concentrația aglutinogenilor sistemului ABO este superioară celei plasmatice, ceea ce sugerează că sînt secretate de către celulele mucoase.

— *Substanțe cu rol de apărare:* în afară de lizozim, a fost izolată din salivă bactericidina, compusă din două fracțiuni, una termolabilă și nedializabilă, cealaltă dializabilă, un cofactor care pare a fi ionul tiocia-

nat. Identificată în saliva parotidiană și submaxilară, bactericidina are acțiune bactericidă prin ionul tiocianat, fiind implicată probabil în protecția contra cariilor. Din saliva subiecților care nu au carii a fost izolat și un alt factor bacteriolitic, diferit de bactericidină, activ contra lactobacililor și a streptococilor (11).

— *Substanțe de creștere*, încă puțin studiate și de aceea controversate, au fost extrase din salivă și reprezintă o activitate endocrină a glandelor salivare.

Parotina, izolată de cercetătorii japonezi din parotida umană, administrată la iepure scade nivelul calcemiei și activează depunerile calcice osoase; de asemenea, stimulează calcificarea dentinei din incisivi (la șobolani) și formarea matricei smalțului (la șoareci). Existența acestui „hormon" este contestată de alți autori.

Factorul de creștere a nervilor (*Nerve Growth Factor* — NGF), izolat din glandele submaxilare ale unor rozătoare și din ganglionii lanțurilor simpatice ale acestor animale și ale omului, este o proteină constituită din 5 subunități, care injectată la șoareci nou-născuți produce după 48 de ore, creșterea numărului și taliei neuronilor din ganglionii simpatici, fără a influența creșterea ganglionilor senzitivi (11). La șoarecele adult acest factor determină numai hipertrofie neuronală fără hiperplazie. Injecția unui ser anti-NGF la șoarecele nou-născut este urmată de distrugerea aproape totală a ganglionilor simpatici (imunosimpatectomie). În culturi de țesut NGF mărește anabolismul neuronal prin stimularea oxidării glucozei și a incorporării aminoacizilor în proteine, datorită activării sintezei de ADN și ARN. Aceste acțiuni sînt similare celor ale insulinei, cu care de altfel are și asemănări de structură chimică, de aceea se admite că NGF este unul dintre factorii proteici asemănători hormonilor, care, descărcat în circulație, stimulează creșterea diverselor țesuturi. De altfel din glandele salivare ale șoarecelui au mai fost izolați și alți factori de creștere a dinților, de creștere epidermală, de dezvoltare a tubului neural etc.

În salivă se elimină și o serie de *substanțe azotate neproteice*. Ureea, în concentrații de 75—90% din cele plasmatice, mai abundentă în saliva parotidiană decît în cea submaxilară, variază invers cu debitul salivar și a fost incriminată a participa la producerea calculilor și a cariilor dentare. Acidul uric, prezent în cantitate mai mare în saliva parotidiană comparativ cu cea submaxilară, variază cantitativ în funcție de debitul salivar și de concentrația sanguină, fiind crescut la gutoși. Aminoacizii se elimină în cantități mai mari în saliva submaxilarelor și sublingualelor comparativ cu concentrația lor în saliva parotidiană, de aceea concentrația lor în saliva totală (5 mg/100 ml) este superioară celei din saliva parotidiană (2 mg/100 ml).

Dintre *substanțele neazotate* menționăm acidul lactic, a cărui concentrație crește în efortul fizic, alcoolul etilic, care se elimină în concentrație similară celei plasmatice etc.

Glucidele, prezente în mici cantități în salivă, sînt reprezentate de glucoză și de alte zaharuri nedializabile legate de proteine.

Glucoza se află în saliva parotidiană și submaxilară în concentrație de 0,5 mg/100 ml, concentrația ei fiind crescută în hiperglicemii severe (diabet zaharat). În saliva submaxilarelor se găsesc și alte glucide dializabile, apărute probabil sub acțiunea unui sistem mucolitic absent din saliva parotidiană, dovadă fiind scăderea acestor glucide din salivă după

administrarea unui inhibitor enzimatic.

Galactoza, manoza, fucoza din saliva parotidiană sînt nedializabile. Hexozaminele din saliva parotidiană sînt glucozamine (85%) și galactozamine (15%).

Lipidele prezente în saliva parotidiană sînt: colesterolul biliar și esterificat, mono-di- și trigliceridele, acizii grași, fosfolipidele. Concentrația lipidelor în saliva totală este mai mare decît în saliva parotidiană, datorită adausului de lipide provenite din bacterii și celulele descuamate.

Substanțele anorganice salivare

Substanțele anorganice salivare sînt reprezentate de săruri de potasiu și de sodiu sub formă de clorură, bicarbonați, fosfați etc.

Natriul salivar are concentrații variabile în funcție de specie, glandă, sex și mai ales de rata fluxului. În saliva mixtă umană, la un debit de repaus concentrația Na^+ este cuprinsă între 6,9 și 17,41 mEq/l, iar în cea stimulată ajunge la 23,9 mEq/l; în saliva parotidiană umană, la un debit de 0,5 ml/min concentrația Na^+ este de 10 mEq/l, iar la un debit de 1,5 ml/min crește la valori cuprinse între 80 și 100 mEq/l (fig. 13). Saliva submaxilară are o concentrație de Na^+ mai mică, iar cea sublinguală intermediară față de concentrația din saliva parotidiană. Concentrația salivară a Na^+ este influențată de asemenea de vîrstă și sex, fiind mai mare la bărbați peste vîrsta de 40 de ani. Din aceste date reiese clar că nu se poate indica o valoare „normală" pentru concentrația Na^+ salivar. La copiii normali concentrația salivară a Na^+ variază între 2 și 15 mEq/l, în timp ce la cei cu mucoviscidoză ajunge la niveluri peste 60 mEq/l. Na^+ este mai concentrat în saliva obținută după stimularea parasimpaticului, comparativ cu cea produsă prin stimulare simpatică. De altfel deaferentarea simpatică nu provoacă modificări semnificative ale eliminărilor salivare de Na^+, dar dacă este durabilă produce creșteri, datorită

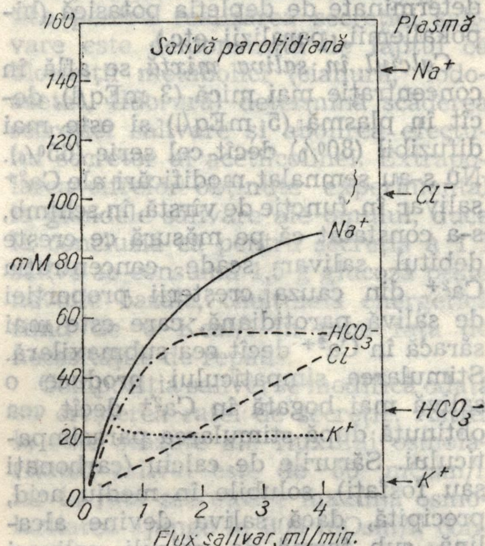


Fig. 13 — Compoziția ionică a salivei parotidiene umane în funcție de rata de secreție; în partea dreaptă sînt prezentate concentrațiile plasmatice ale acelorași ioni (reprodusă după Davenport H. W., 1975).

probabil hipertrofiei țesutului conjunctiv.

Potasiul salivar este mult mai concentrat decît în plasmă, toate glandele salivare principale ale omului secretînd K^+ în cantități superioare celor plasmatice (24). Saliva mixtă conține obișnuit între 8 și 20 mEq/l, deci de 1,5—4 ori mai mult decît în plasmă. În saliva nestimulată concentrația K^+ este mai mare decît în cea stimulată (fig. 13), iar în saliva submaxilară este mai mică decît în cea parotidiană. K^+ salivar provine din plasmă, dovadă fiind atît creșterea concentrației K^+ salivar în hiperpotasemii, cît și constatarea că după un timp de stimulare salivară concentrația K^+ din glande scade,

fiind înlocuit cu Na^+ şi, concomitent, se produce şi diminuarea K^+ plasmatic. Din cauza concentraţiei salivare ridicate a K^+ în stările patologice în care au loc pierderi salivare prelungite pot apare tulburări importante, determinate de depleţia potasică (hipokaliemii, paralizii etc.).

Calciul în saliva mixtă se află în concentraţie mai mică (3 mEq/l), decît în plasmă (5 mEq/l) şi este mai difuzibil (80%) decît cel seric (65%). Nu s-au semnalat modificări ale Ca^{2+} salivar în funcţie de vîrstă, în schimb, s-a constatat că pe măsură ce creşte debitul salivar scade concentraţia Ca^{2+} din cauza creşterii proporţiei de salivă parotidiană, care este mai săracă în Ca^{2+} decît cea submaxilară. Stimularea simpaticului produce o salivă mai bogată în Ca^{2+} decît cea obţinută după stimularea parasimpaticului. Sărurile de calciu (carbonaţi sau fosfaţi), solubile în mediu acid, precipită, dacă saliva devine alcalină, sub formă de calculi salivari (sialoliţi); de asemenea saliva bogată în mucină favorizează precipitarea sărurilor de calciu sub forma tartrului dentar.

Magneziul salivar se află în concentraţie inferioară celei plasmatice.

Fosfatul salivar, din care 80% se află sub formă anorganică şi 20% sub formă organică (fosfolipide, acizi nucleici, nucleoproteine etc.), se găseşte în concentraţii aproape duble comparativ cu cele plasmatice şi diminuează cînd creşte debitul salivar. Concentraţia sa în salivă variază cu natura stimulului şi cu vîrsta, dar nu există diferenţe legate de sex.

Clorul salivar prezintă variaţii considerabile în funcţie de glandă, saliva sublinguală avînd o concentraţie mai mare decît cea a parotidelor şi submaxilarelor, dar întotdeauna concentraţiile salivare sînt inferioare celor plasmatice, fiind variabile între 5 şi 70 mEq/l. Concentraţia Cl^- salivar este independentă de cea a Cl^- plasmatic, de aceea la pacienţii cu depleţii importante de sare modificările concentraţiei Cl^- salivar sînt minime.

Bicarbonatul salivar, în secreţia bazală parotidiană şi în secreţia mixtă se află în concentraţii mai mici (5—10 mM) decît în plasmă (27 mM), dar creşte rapid pe măsura creşterii debitului salivar (24), depăşind concentraţia plasmatică şi atingînd un platou (40—60 mM), cînd debitul salivar a ajuns la 1/3 din debitul maxim (fig. 13). Concentraţia HCO_3^- este maximă în saliva parotidiană şi minimă în cea a glandelor sublinguale, este mai mare consecutiv stimulării simpaticului decît după stimularea parasimpaticului. Creşterea concentraţiei HCO_3^- în salivă se însoţeşte de modificarea în sens opus a concentraţiei Cl^-, de aceea suma concentraţiei principalilor anioni salivari nu se modifică semnificativ. Atunci cînd creşte Pco_2 bicarbonatul este eliminat prin salivă prin schimb cu clorul, sediul acestor schimburi anionice fiind în partea mai distală a ducturilor salivare striate. Bicarbonatul eliminat prin salivă provine în parte din activitatea metabolică a celulelor glandelor salivare şi în parte este extras din sînge şi reprezintă 85% din capacitatea totală de tamponare a salivei. Bicarbonatul salivar neutralizează acizii din alimente, dar şi acizii produşi de bacteriile din gură, prin această acţiune contribuind la prevenirea cariilor dentare.

Iodul se elimină în salivă în concentraţii de 5—60 ori superioare celor plasmatice (100—150 μg/l), glandele salivare extrăgînd din plasmă iodul şi concentrîndu-l la fel ca tiroida şi apoi secretîndu-l la nivelul ducturilor. Inhibitorii tiroidieni (tiocianaţii, percloraţii) exercită acelaşi efect şi asupra glandelor salivare, diminuînd concentraţia iodului.

Fluorul salivar, mult investigat în legătură cu rolul care i-a fost atribuit în prevenirea cariilor dentare, nu este încă suficient studiat. Concentrația sa în saliva copiilor variază între 0,006 și 0,015 mEq/l și la adulți este de 0,005 mEq/l, dar nu se cunosc factorii care controlează metabolismul fluorului.

Sulfocianatul de Na sau K contribuie la eliminarea radicalilor cian rezultați din catabolismul protidic, fiind probabil un cofactor al bactericidinei. Concentrația din salivă, obișnuit cuprinsă între 3 și 7 mg/100 ml, este crescută la fumători și mult diminuată la pelagroși.

Mecanismele secreției salivare, deși mult studiate, sînt încă incomplet cunoscute. Inițial s-a crezut că formarea salivei ar fi rezultatul unor procese similare celor care au loc la nivel renal, dar ulterior s-au evidențiat multiple diferențe. Secreția salivară este un proces activ, care se realizează cu un mare consum de energie, procesele metabolice prin care se obține energia fiind similare celor care au loc în mușchi (17). Studiul coeficientului respirator (C.R.) al cupelor de glandă submaxilară a arătat valori cuprinse între 0,6 și 0,8. Adăugarea în soluția Ringer a unor stimulatori ai secreției salivare (pilocarpină) provoacă creșterea ratei respirației celulare, dar C.R. nu se modifică decît dacă se adaugă glucoză, cînd crește la 1. Consumul de O_2 al submaxilarei de cîine în repaus este de 22—27 µl/min, iar după stimulare cu pilocarpină crește la 130—175 µl/g/min (22), existînd o relație liniară între consumul de O_2 și secreția salivară, pentru secreția a 1 ml salivă fiind necesar un consum de 0,3 ml O_2.

În condiții obișnuite, energia necesară pentru secreția salivară este furnizată de metabolizarea aerobă a glucozei, dovadă fiind scăderea conținutului în glicogen și creatinfosfat și creșterea C.R., dar în condițiile unei stimulări intense intervine și calea anaerobă, dovadă fiind creșterea cantității de lactat.

Importanța proceselor energogenetice pentru realizarea secreției salivare este demonstrată de faptul că blocanții metabolici (cianură, iodoacetat, fluorură) determină scăderea secreției salivare și abolirea efectului secretor al acetilcolinei. Extrapolarea cifrelor obținute experimental la glandele salivare ale omului, duce la concluzia că pentru secreția a 1 l salivă se consumă 1,5 g glucoză peste nevoile bazale, cheltuiala energetică fiind de 6 Kcal/l în plus față de necesitățile de repaus.

Compoziția salivei se modifică odată cu creșterea ratei de secreție. Astfel la rate scăzute ale fluxului osmolaritatea salivei este de 50 mOsm/l, iar la rata secretoare maximă osmolaritatea ajunge la 300 mOsm/l, concomitent cu rata fluxului modificîndu-se și concentrația electroliților care diferă de cea plasmatică (13). Aceste constatări au dus la concluzia că secreția salivară s-ar realiza în două etape succesive, prima avînd loc la nivelul acinilor glandulari, unde se secretă așa-numita salivă primară, un lichid izoton, care nu diferă în privința compoziției ionice de plasmă decît prin concentrația mai crescută a K^+. Apoi, în timpul cît această secreție primară străbate ducturile salivare, ea va suferi importante procese de reabsorbție și secreție, care îi vor modifica compoziția (fig. 14).

Formarea salivei primare la nivelul acinilor nu este rezultatul unui proces pasiv de ultrafiltrare, cum s-a crezut inițial, dovada fiind adusă încă de către Ludwig (1851), care a arătat că glanda submaxilară continuă să secrete și atunci cînd presiunea în ducturi este mai mare decît

presiunea arterială şi chiar în absenţa circulaţiei. Consumul crescut de O_2 şi de glucoză, compoziţia diferită a salivei primare de cea definitivă, prezenţa unei importante diferenţe de potenţial transmembranar, care dispare şi procesul secretor se opreşte

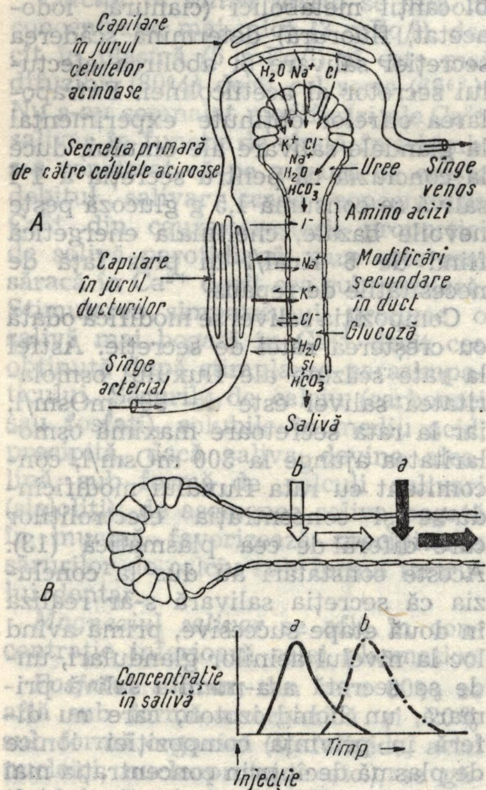


Fig. 14 — Reprezentare schematică a schimburilor electrolitice în timpul secreţiei glandei parotide. B. Metoda de localizare a punctului în care o substanţă trece prin tubii salivari în salivă. După ce glanda stimulată ajunge la o rată constantă de secreţie, se injectează rapid, intraarterial două substanţe marcate izotopic (*a* şi *b*). Substanţa *a* trece într-un segment mai distal al tubului şi de aceea apare mai înainte şi atinge concentraţii maxime înaintea substanţei *b*, care intră în tub într-un segment mai proximal. A. Poziţiile relative de intrare ale ionilor Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^- şi apei determinate prin această metodă (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

cînd se scoate Na^+ din lichidul de perfuzie sau se adaugă ouabaină, care inhibează ATP-aza activată de Na^+ şi K^+, enzimă care furnizează energia pentru transportul activ al Na^+, sînt cîteva argumente care arată că în acinii salivari are loc un transfer activ al constituenţilor plasmatici în lumenul acinar. Secreţia salivară primară nu este influenţată de substanţele colinergice (pilocarpină) şi nici de izoproterenol (agent simpaticomimetic).

Mecanismele intime de secreţie a diverşilor constituenţi salivari nu sînt încă lămurite, dar cîteva principii sînt unanim admise. Astfel, în ceea ce priveşte componentele organice, unele provin direct din sînge (proteinele plasmatice), cele mai multe sînt însă sintetizate în celulele glandelor salivare din materiale care au difuzat sau au fost transportate activ din capilare spre baza acestor celule. Materialele sintetizate la nivelul ribozomilor, în special proteinele, trec prin canalele reticulului endoplasmic în veziculele Golgi, de unde sînt descărcate în citoplasmă sub forma granulelor secretoare, care sînt expulzate sub influenţa stimulilor de secreţie în lumenul acinar (2). Apa şi electroliţii sînt secretaţi în acini prin mecanisme încă necunoscute. S-a emis ipoteza că sub influenţa stimulului secretor (avînd ca mediator acetilcolina) are loc pe la nivelul polului bazal al celulelor acinoase un transport activ de Cl^- în interiorul celulei, rezultînd creşterea electronegativităţii celulare şi scăderea potenţialului de repaus membranar cu 10—20 mV. Conform echilibrului Gibbs-Donnan, excesul de anioni determină intrarea în celule a Na^+ şi K^+, cu depolarizare consecutivă a membranei şi creşterea presiunii osmotice celulare, care antrenează un aflux de apă şi umflarea celulei. Ca urmare, se produc mici

fisuri ale membranei polului apical al celulei, pe unde vor fi descărcate în lumenul acinului apa, electroliţii şi granulele zimogenice. Altă ipoteză susţine că pătrunderea cationilor în celulă ar fi rezultatul formării de H_2CO_3 sub influenţa anhidrazei carbonice, iar acidul carbonic se disociază rapid în H^+ şi HCO_3^-, care se combină cu K^+ şi mai puţin cu Na^+ (similar procesului descris de Hamburger la nivelul eritrocitelor), explicînd transferul intracelular al Cl^-.

Deşi mecanismul intim al producerii salivei primare este încă ipotetic, diferenţele de compoziţie între aceasta şi saliva definitivă şi scăderea tonicităţii salivare faţă de cea plasmatică arată că în ducturile intralobulare striate au loc intense procese de reabsorbţie şi secreţie (17). Prin determinarea timpului de apariţie în salivă a unor substanţe marcate izotopic, injectate în circulaţia arterială a unei glande salivare în activitate, s-a reuşit a se determina sediul intrării acestor substanţe în salivă de-a lungul ductului, considerîndu-se că cu cît substanţa apare mai rapid în salivă, cu atît este mai mare ductul la nivelul căruia are loc transferul ei (fig. 14). Prin această ingenioasă metodă s-a studiat timpul de apariţie a apei, Cl^-, Br^-, I^-, sulfatului, bicarbonatului, Na^+, K^+, ureei şi a 4 aminoacizi (valina, metionina, izoleucina şi tirozina) în saliva parotidiană de cîine. Aminoacizii şi sulfatul nu au apărut în salivă în cantităţi decelabile. Apa şi HCO_3^- au apărut primii în salivă, dovadă că sînt secretaţi la un nivel mai distal al ductului comparativ cu alţi constituenţi. Apoi au apărut Cl^- şi Br^-, care intră deci în salivă la nivelul unor ducturi mai mici, au urmat Na^+ şi K^+ şi, în sfîrşit, iodul şi ureea. Deci, anionii intră în salivă mai distal decît cationii, ceea ce sugerează un schimb de anioni la acest nivel (5).

Pe baza acestor rezultate se admite că la nivelul ducturilor intralobulare striate şi, în mai mică măsură, în ducturile excretoare terminale are loc o reabsorbţie de Na^+ şi Cl^- şi o secreţie de K^+ şi HCO_3^-, schimburile Na^+ şi K^+ fiind active şi necesitînd activitatea ATP-azei membranare. Aceste schimburi sînt influenţate de hormoni şi mediatorii chimici, reabsorbţia Na^+ fiind activată de aldosteron şi inhibată de carbacol (derivat acetilcolinic) şi izoproterenol. Din cauză că procesele active au capacitate limitată, atunci cînd debitul salivar creşte, conţinutul în Na^+ al salivei creşte pînă la niveluri apropiate de cele plasmatice şi, concomitent, scade conţinutul salivar în K^+. Clorul se reabsoarbe pasiv, însoţind Na^+ şi în schimbul lui se secretă în salivă HCO_3^-, produs sub influenţa anhidrazei carbonice, prezentă în cantităţi ridicate în celulele ductale. Apa nu se reabsoarbe şi, ca urmare a reabsorbţiei Na^+, va scădea osmolaritatea salivară.

Schimburile ionice acino-tubulare au ca urmare producerea unor modificări electrice, studiate cu ajutorul microelectrozilor introduşi intracelular (18). Prin această metodă s-au obţinut 3 tipuri de răspuns, probabil de la cele 3 tipuri principale de celule care participă la secreţia salivară: celulele mucoase, seroase şi ductale. În cazul celulelor mucoase stimularea, atît a fibrelor parasimpatice cît şi a celor simpatice, este urmată de creşterea susţinută a electronegativităţii intracelulare, sau de „hiperpolarizarea" membranei celulare. Stimularea celulelor seroase prin fibre parasimpatice şi simpatice a provocat efecte diferite, parasimpaticul a produs hipopolarizare, iar simpaticul a diminuat electronegativitatea intracelulară (depolarizare aparentă). În sfîrşit, la nivelul celulelor ductale atît parasimpaticul cît

şi simpaticul au determinat depolarizare aparentă. Aceste fenomene electrice evident că nu sînt analoge potenţialelor de acţiune ale nervilor sau muşchilor, dar sînt corelate cu activitatea funcţională a celulelor respective. Hiperpolarizarea asociată activităţii secretoare este consecinţa transportului activ al Cl^- prin membranele plasmatice celulare, declanşat de eliberarea neurotransmiţătorului din terminaţiile fibrelor nervoase vegetative. Depolarizarea aparentă este datorată probabil activităţii susţinute în celulele ductale a unui mecanism transportor de ioni, cu acţiune opusă mecanismului care produce hiperpolarizare în celulele acinoase. Aceste cercetări duc la concluzia că apa şi sarea sînt secretate de către celulele acinoase, ca urmare a activităţii unui mecanism membranar care „pompează" Cl^- activ în celule din lichidul interstiţial. Forţele electrice fac ca Na^+ să însoţească Cl^-, iar gradientele osmotice astfel creiate influenţează transportul apei. Consecutiv creşte presiunea hidrostatică intracelulară şi apa şi sarea vor ieşi prin membrana apicală a celulei (poate de asemenea sub influenţa unor pompe ionice) în lumenul acinar. Ulterior, celulele ductale striate reabsorb activ Na^+ din secreţie, ceea ce explică depolarizarea lor aparentă, precum şi scăderea tonicităţii salivare.

Deşi intimitatea schimburilor ionice care au loc la nivel ductular este încă neclarificată, este evident că aici au loc procese importante de transfer ionic, care transformă saliva primară, izotonă cu plasma, în salivă definitivă hipotonă, cu conţinut bogat în K^+ şi HCO_3^- şi sărac în Na^+ şi Cl^-.

Reglarea secreţiei salivare

Reglarea secreţiei salivare a fost în bună parte lămurită mai ales ca urmare a cercetărilor şcolii pavloviste, care au evidenţiat că modificările secretorii cantitative şi calitative ale salivei sînt condiţionate de natura excitantului declanşator şi au precizat mecanismele care controlează secreţia (2).

Saliva se secretă continuu în cantităţi minime în lipsa oricărui stimul extern, iar cu ocazia alimentării secreţia salivară este intens activată. Dar rata secreţiei şi cantităţile de salivă secretate variază foarte mult, în funcţie de influenţele stimulatoare sau inhibitoare care se exercită asupra glandelor salivare. Astfel, introducerea de substanţe inerte (nisip, cauciuc etc.) în gura unui cîine cu fistulă salivară declanşează o abundentă secreţie de salivă foarte diluată, iar introducerea unei soluţii acide este urmată de o secreţie salivară bogată în proteine care neutralizează aciditatea; de asemenea introducerea unor alimente uscate provoacă o abundentă secreţie de salivă foarte diluată, iar alimentele semilichide o salivă mai concentrată. Aceste variaţii cantitative şi calitative, adecvate calităţii stimulului declanşator, sînt consecinţa activării diferenţiate a glandelor salivare mari, ingestia de alimente uscate (pîine, praf de carne, biscuiţi), stimulînd în special secreţia parotidiană fluidă, bogată în enzime şi săracă în mucus, în timp ce ingestia de lapte sau carne declanşează în special secreţia submaxilarelor, mai vîscoasă şi bogată în mucină (14).

Mecanismele de adaptare cantitativă şi calitativă a secreţiei salivare sînt exclusiv nervoase (11), denerva-

rea glandelor salivare suprimînd secreţia, şi au la bază reflexe necondiţionate şi condiţionate.

Reflexele necondiţionate salivare

Reflexele necondiţionate salivare, cele mai importante fiind permanent solicitate, sînt declanşate prin excitarea receptorilor din cavitatea bucală, au centrii principali în regiunea bulbo-protuberanţială şi influenţează activitatea glandulară atît pe cale parasimpatică cît şi pe cale simpatică (fig. 15). Spre deosebire însă de alte funcţii, asupra cărora efectele vegetative sînt antagoniste, efectele parasimpaticului şi ale simpaticului asupra secreţiei salivare sînt convergente, dar cu anumite diferenţe, care vor fi menţionate mai departe. Introducerea în gură a unor variate substanţe sapide sau nu, după o scurtă perioadă de latenţă (2—3 sec), declanşează o secreţie salivară cantitativ şi calitativ diferită în funcţie de calităţile fizice şi/sau chimice ale substanţei introduse.

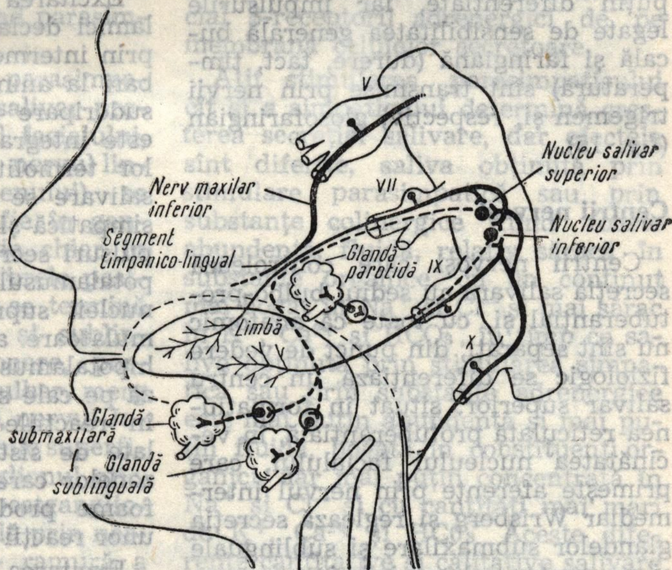


Fig. 15 — Inervaţia secretoare parasimpatică a glandelor salivare este reprezentată printr-o linie discontinuă, iar inervaţia senzitivă buco-faringiană printr-o linie continuă (reprodusă după Minaire Y şi Lambert R. 1976).

Receptorii principali

Receptorii principali care declanşează secreţia sînt cei gustativi, excitaţi de calităţile sapide ale alimentelor introduse în gură. Dar şi excitarea chemoreceptorilor bucali de către soluţii acide, sau de către alte substanţe cu gust neplăcut poate declanşa secreţia salivară, ca de altfel şi excitarea mecanoreceptorilor bucali de către substanţe inerte, de mişcările mandibulei şi ale limbii, de contactul cu aparate dentare etc. şi, în sfîrşit, şi stimularea proprioceptorilor din tendoanele şi muşchii masticatori în timpul cît se realizează mestecarea alimentelor (saliva de masticaţie). Secreţia salivară mai poate fi declanşată şi prin distensia esofagului şi a stomacului (reflex esofago- sau gastro-salivar, parte componentă a reflexului de vomă)

și chiar prin stimuli dureroși extradigestivi (stimularea nervului sciatic).

Căile ascendente

Căile ascendente ale impulsurilor provenite de la nivelul receptorilor buco-faringieni sînt reprezentate de fibre ale nervilor coarda timpanului (2/3 anterioare ale limbii), ramurile faringiene ale vagului (mucoasa laringiană și faringiană) și glosofaringeului (1/3 posterioară a limbii, porțiunea posterioară a cavității bucale și faringele), ramurile linguală, bucală și palatină ale trigemenului (mucoasa bucală).

Nervii coarda timpanului și glosofaringian transmit impulsuri gustative specifice, prin nervul vag sînt transmise impulsuri gustative mai puțin diferențiate, iar impulsurile legate de sensibilitatea generală bucală și faringiană (durere, tact, temperatură) sînt transmise prin nervii trigemen și, respectiv, glosofaringian (fig. 15).

Centrii nervoși

Centrii nervoși care controlează secreția salivară au sediul bulbo-protuberanțial și, cu toate că anatomic nu sînt separați, din punct de vedere fiziologic se diferențiază un centru salivar superior, situat în formațiunea reticulată protuberanțială, în vecinătatea nucleului facialului, care primește aferențe prin nervul intermediar Wrisberg și reglează secreția glandelor submaxilare și sublinguale și un centru salivar inferior, care se află în substanța reticulată bulbară, în vecinătatea nucleului ambiguu, care primește aferențe prin nervul glosofaringian și reglează secreția parotidelor. S-a constatat că stimularea unilaterală a nervului lingual provoacă salivație din ambele glande submaxilare, mai abundentă din glanda ipsilaterală, dar și secreție parotidiană, mai ales din glanda ipsilaterală. Stimularea capătului central al glosofaringeului sau a porțiunii posterioare sau laterale a mucoasei bucale provoacă o secreție abundentă a parotidei ipsilaterale și foarte slabă a glandei controlaterale, o secreție slabă a submaxilarei ipsilaterale și foarte slabă a glandei controlaterale. Centrii salivației se află în vecinătatea centrilor respiratori și ai vomei, ceea ce explică interrelațiile dintre respirație, vomă și salivație. Centrii superiori din hipotalamus și scoarța cerebrală sînt informați de asemenea pe diverse căi și exercită influențe asupra salivației, centrii hipotalamici integrînd salivația în cadrul unor reacții termoreglatorii, alimentare, de agresivitate etc.

Excitarea diverșilor nuclei hipotalamici declanșează secreția salivară prin intermediul centrilor ponto-bulbari la animalele care nu au glande sudoripare și la care hipersalivația este integrată în cadrul mecanismelor termolitice. Stimularea secreției salivare se realizează pe cale parasimpatică și este rezultatul unor impulsuri secretoare descărcate din hipotalamusul anterior, în special din nucleii supraoptici. Impulsurile stimulatoare ale secreției salivare din hipotalamusul posterior se realizează pe cale simpatică și se integrează în reacțiile de agresivitate controlate de sistemul limbic. Stimularea zonelor care controlează senzația de foame produce salivație, în cadrul unor reacții alimentare.

Excitarea unor zone corticale, învecinate cu cele unde are loc proiecția impulsurilor gustative, olfactive și a celor tactile orale, produce secreție salivară, efect obținut la animale, dar și la oameni în cursul intervențiilor neurochirurgicale. Astfel prin stimularea electrică a unor re-

giuni din jurul porţiunii inferioare a scizurii Rolando s-a obţinut salivaţie şi mişcări cu caracter de masticaţie şi deglutiţie. Implicarea cortexului cerebral în controlul secreţiei salivare este demonstrată şi prin modificările salivaţiei determinate de stimulii emoţionali; de asemenea în unele boli psihice se produc scăderi ale salivaţiei (psihoza maniaco-depresivă) sau creşteri (schizofrenie). Centrii corticali au rol însă mai ales în condiţionarea activităţii secretorii salivare.

Căile eferente

Căile eferente prin care centrii nervoşi bulbo-protuberanţiali influenţează secreţia salivară sînt parasimpatice şi simpatice, rolul principal în declanşarea şi menţinerea secreţiei salivare aparţinînd parasimpaticului (fig. 15).

Fibrele preganglionare parasimpatice, pornite din nucleul salivar protuberanţial prin trunchiul facialului, coarda timpanului şi apoi nervul lingual (ramură a trigemenului), se desprind şi fac sinapsă, fie în ganglionul submandibular, fie chiar în interiorul glandelor, iar fibrele postganglionare foarte scurte se termină în glandele submaxilare şi sublinguale. Fibrele preganglionare, pornite din nucleul salivar bulbar, merg prin nervul glosofaringian, nervul Jacobson şi nervul pietros mic superficial şi fac sinapsa în ganglionul otic, de unde pornesc fibrele postganglionare care ajung la parotidă prin nervul auriculo-temporal — ramură a trigemenului (24). Pe fiecare celulă acinoasă converg 5—10 axioni, care acţionează prin descărcarea de cuante de acetilcolină asupra unor receptori de pe membrana celulară, posibil identici cu guanilatciclaza, enzimă legată de membrana celulară care controlează cGMP intracelular (19). În glandele salivare se găseşte din abundenţă acetiltransferază, enzimă necesară pentru biosinteza acetilcolinei, dar şi acetilcolinesterază, enzimă care hidrolizează şi inactivează mediatorul parasimpaticului.

Inervaţia simpatică, comună tuturor glandelor salivare, este asigurată de fibre preganglionare provenite din coarnele intermediolaterale ale segmentelor dorsale superioare (D_1—D_2), care intră prin ramurile comunicante albe în lanţul ganglionilor simpatici şi fac sinapsă în ganglionul cervical superior, de unde pleacă fibrele postganglionare prin ramurile comunicante cenuşii, care ajung la glande pe calea plexurilor perivasculare. Fibrele postganglionare simpatice influenţează secreţia salivară prin eliberarea de catecolamine, în special norepinefrină, care activează în special β-receptorii adrenergici de pe membrana celulelor secretoare.

Atît stimularea parasimpaticului cît şi a simpaticului determină creşterea secreţiei salivare, dar efectele sînt diferite, saliva obţinută prin stimulare parasimpatică sau prin substanţe colinergice fiind foarte abundentă, fluidă, relativ săracă în substanţe organice, cu un conţinut mai bogat în Na^+ şi Cl^- şi mai sărac în K^+, Ca^{2+} şi HCO_3^-, în timp ce saliva obţinută prin stimularea simpatică sau prin substanţe adrenergice este mai puţin abundentă şi mai puţin fluidă, bogată în constituenţi organici, dar mai puţin concentrată în Na^+ şi Cl^- şi cu cantităţi mai mari de K^+, Ca^{2+} şi HCO_3^- Aceste diferenţe cantitative şi calitative salivare au fost atribuite inervaţiei diferite a celor două tipuri de celule acinoase, susţinîndu-se că parasimpaticul ar inerva exclusiv celulele seroase şi simpaticul exclusiv celulele mucoase. Mult mai probabil este însă că celulele acinoase primesc ambele tipuri de fibre vegetative şi răspunsul se-

cretor diferit este consecinţa participării diferenţiate la secreţia salivară a diverselor glande mari, parasimpaticul stimulînd predominant secreţia parotidiană şi simpaticul mai ales secreţia submaxilară, probabil din cauză că aferenţele se proiectează inegal pe centrii nervoşi simpatici şi parasimpatici, în funcţie de calităţile agentului declanşator. În condiţii obişnuite ambele sisteme vegetative contribuie la adaptarea cantitativă şi calitativă a secreţiei salivare, sistemul parasimpatic mai ales prin reglarea hidrică şi minerală şi sistemul simpatic doar prin reglarea compoziţiei minerale.

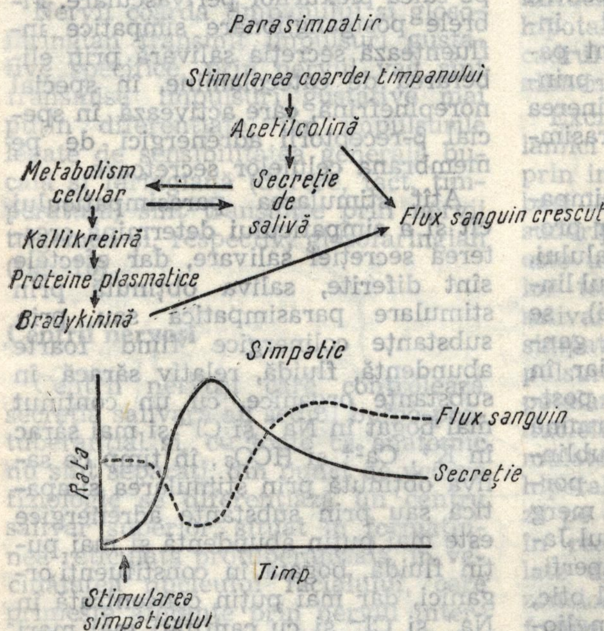


Fig. 16 — **Efectele stimulării parasimpaticului şi a simpaticului asupra secreţiei salivare şi asupra fluxului sanguin al glandelor salivare (reprodusă după Jacobson E. D., 1977).**

Glandele salivare primesc de asemenea fibre vegetative vasomotorii, atît parasimpatice cît şi simpatice. Excitarea coardei timpanului produce o intensă vasodilataţie care însoţeşte şi urmează, dar nu provoacă hipersecreţie. Efectul vasodilatator este realizat fie prin fibre diferite de cele secretoare, deoarece vasodilataţia spre deosebire de hipersecreţie nu este blocată de atropină, fie printr-un mecanism umoral local, declanşat de activitatea secretoare a glandei. S-a demonstrat că asociată hipersecreţiei se eliberează în glanda salivară kalikreina, enzimă care, acţionînd asupra unei α_2-globuline plasmatice prezentă şi în lichidele interstiţiale glandulare (kininogen), eliberează un decapeptid (kalidina), care sub influenţa unei aminopeptidaze generează un nonapeptid — bradikinina —, cu proprietăţi vasodilatatoare puternice (15) (fig. 16). Filetele simpatice menţin tonusul vasomotor permanent şi vasoconstricţia simpatică poate limita efectele secretoare ale unei stimulări concomitente parasimpatice.

Stimularea nervilor simpatici ai glandelor salivare produce un răspuns vascular bifazic, iniţial o scădere a fluxului vascular datorată unui efect α-adrenergic, apoi creşterea irigaţiei printr-un efect β-adrenergic, combinat cu efectele metaboliţilor vasodilatatori (fig. 16).

Glandele salivare primesc şi fibre vegetative motoare, care se distribuie celulelor mioepiteliale şi canalelor excretoare. Stimularea fibrelor parasimpatice produce contracţia elementelor mioepiteliale din jurul acinilor şi al ducturilor, avînd ca rezultat împingerea salivei înspre canalele excretoare. Alţi autori atribuie acest efect inervaţiei simpatice, bazîndu-se pe faptul că parotida de oaie, care nu primeşte fibre simpatice secre-

toare, ci numai motoare şi vasomotoare, răspunde prin secreţie la stimularea simpatică.

Reflexele condiţionate salivare

Reflexele condiţionate salivare, descoperite şi studiate intensiv de către Pavlov, necesită pentru a se elabora asocierea prealabilă a unui stimul necondiţionat cu un stimul iniţial indiferent, care prin repetarea asocierilor devine condiţionat, reuşind să declanşeze secreţia salivară. Menţinerea reflexului condiţionat impune asocierea excitantului devenit condiţionat cu excitantul absolut, altfel reflexul se va stinge. Reflexele condiţionate salivare se declanşează la stimuli care nu acţionează direct asupra receptorilor bucali, aceşti stimuli fiind mai ales vizuali sau olfactivi (vederea sau mirosul unor anumite alimente) (2), iar la om şi excitanţi ai celui de al doilea sistem de semnalizare (evocarea unor alimente plăcute sau doar gîndul la acestea).

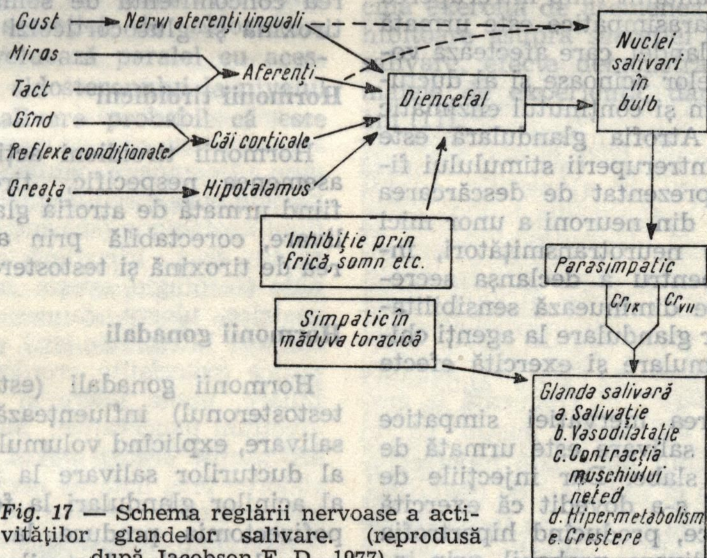


Fig. 17 — Schema reglării nervoase a activităţilor glandelor salivare. (reprodusă după Jacobson E. D., 1977).

Mecanismul reflex condiţionat deţine un rol fundamental în reglarea secreţiei salivare la om (fig. 17).

Secreţia salivară paralitică. Cl. Bernard (1864) a constatat că la 24 ore după secţionarea nervului coarda timpanului la cîine sau pisică (dar şi la om prin secţionări accidentale) apare o secreţie a glandei submaxilare, redusă cantitativ, tulbure din cauza leucocitelor şi viscoasă — secreţia paralitică. Volumul secreţiei creşte progresiv în primele 7—8 zile, se menţine apoi în platou pînă la 3 săptămîni, după care scade progresiv şi după aproximativ 6 săptămîni secreţia sistează. În timpul secreţiei paralitice glanda submaxilară, mărită de volum, nu reacţionează la stimulii secretagogi bucali, în schimb, stimularea simpaticului provoacă un flux salivar. Secţionarea inervaţiei simpatice a glandei sau extirparea ganglionului cervical superior nu provoacă secreţie salivară paralitică. Cercetările histologice au arătat că după secţionarea inervaţiei parasimpatice celulele seroase ale submaxilarei prezintă semne de activitate secretoare,

iar funcțional aceste celule s-au dovedit mai reactive la adrenalină și stimularea simpatică (20).

Glandele salivare lipsite de inervație parasimpatică se comportă deci similar altor structuri denervate, devenind hiperreactive la hipersecreția de adrenalină (legea Cannon), dovadă fiind apariția secreției salivare paralitice după morfină, narcoză cu cloroform și eter, precum și după asfixie, circumstanțe în care se produc descărcări catecolaminice și, invers, abolirea secreției paralitice după dubla suprarenalectomie sau administrarea unor simpaticolitice (dihidroergotamină) (8). Un alt argument este faptul că la cîine și pisică, animale mai puțin sensibile la catecolamine, secreția paralitică după denervarea glandelor parotide este absentă.

După un anumit timp întreruperea inervației parasimpatice este urmată de atrofia glandei, care afectează volumul celulelor acinoase și al ducturilor, precum și conținutul enzimatic al salivei. Atrofia glandulară este consecința întreruperii stimulului fiziologic, reprezentat de descărcarea permanentă din neuroni a unor mici cantități de neurotransmițători, insuficiente pentru a declanșa secreția, dar care diminuează sensibilitatea celulelor glandulare la agenți chimici de stimulare și exercită efecte trofice.

Întreruperea inervației simpatice a glandelor salivare este urmată de efecte mai slabe. Dar injecțiile de izoprenalină s-a dovedit că exercită efecte trofice, producînd hipertrofia glandelor salivare, probabil prin intermediul cAMP-ului.

Acțiuni hormonale asupra glandelor salivare

Deși secreția salivară este controlată exclusiv nervos, unii hormoni exercită efecte trofice și influențează unele aspecte funcționale ale glandelor salivare (11).

Hormonii adenohipofizari

Hormonii adenohipofizari exercită o acțiune nespecifică trofică generală, de aceea hipofizectomia produce la șobolan atrofia acinilor și ducturilor glandei parotide, rărirea granulațiilor zimogenice și scăderea amilazei salivare. Aceste efecte se datorează atît lipsei somatotropinei, care stimulează în general dezvoltarea țesuturilor glandulare, cît și diminuării activității tiroidei și corticosuprarenalelor, consecutiv lipsei hormonilor tropi respectivi (TSH și ACTH). Dovadă este constatarea că refacerea parotidelor atrofiate după hipofizectomie se realizează prin administrarea concomitentă de somatotropină, tiroxină și glucocorticoizi (11).

Hormonii tiroidieni

Hormonii tiroidieni acționează de asemenea nespecific, tiroidectomia fiind urmată de atrofia glandelor salivare, corectabilă prin administrarea de tiroxină și testosteron.

Hormonii gonadali

Hormonii gonadali (estrogenii și testosteronul) influențează glandele salivare, explicînd volumul mai mare al ducturilor salivare la masculi și al acinilor glandulari la femele. Hipofizectomia produce la șoarecele normal atrofia ducturilor salivare, corectabilă prin administrarea de estrogeni, același efect avînd și castrarea, mai ales dacă se practică concomitent cu adrenalectomia, iar administrarea de androgeni sau de cortizol normalizează aspectul glandular. Prin mecanisme încă necu-

noscute și glandele salivare influențează gonadele, extirparea bilaterală a parotidelor inhibînd spermatogeneza, iar extirparea submaxilarelor fiind urmată de stimularea spermatogenezei și hipertrofia țesutului interstițial (11).

Hormonii mineralocorticoizi

Hormonii mineralocorticoizi, în special aldosteronul, exercită asupra glandelor salivare efecte similare cu cele renale și sudorale, stimulînd reabsorbția Na^+ și eliminările de K^+ la nivelul ducturilor striate (11). De aceea, administrarea unei soluții hipertone de NaCl determină creșterea concentrației Na^+ salivar, iar depleția de sare are efecte inverse. În boala Addison eliminările salivare de Na^+ cresc și cele de K^+ scad consecutiv variațiilor secreției de aldosteron, deoarece evoluează paralel cu acestea. Efectul aldosteronului la nivelul glandelor salivare probabil că este similar cu cel renal și ar consta în influențarea sintezei unui ARN mesager care, la rîndul său, controlează sinteza unei enzime necesară transportului activ al Na^+, care are loc la nivelul celulelor ducturilor striate. De aceea, aldosteronul nu are efect asupra glandelor sublinguale care au aceste ducturi rudimentare (11).

Hormonii retrohipofizari

Hormonii retrohipofizari: hormonul antidiuretic, care exercită acțiuni asupra structurilor prin care se elimină apă din organism (rinichi, tub digestiv) restrîngînd aceste pierderi, are același efect și la nivelul glandelor salivare, diminuîndu-le. Acest efect explică hiposalivația consecutivă stărilor de șoc și deshidratărilor. Ocitocina exercită de asemenea efecte inhibitoare asupra secreției gastrice și salivare, efecte demonstrate la animalele de experiență, dar nu și la om (11).

FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI SALIVARE

În unele situații fiziologice și mai ales în diverse condiții patologice secreția salivară prezintă modificări cantitative sau calitative (18).

Modificări cantitative

Modificările cantitative constau în creșteri sau scăderi ale secreției salivare.

Hipersecreția salivară

Hipersecreția salivară (sialoreea sau ptialismul), care trebuie diferențiată de pseudosialoreea datorată unor tulburări de deglutiție, este consecința stimulării în exces a mecanismelor fiziologice care declanșează secreția salivară. Astfel, în condiții fiziologice sialoreea este prezentă la copii mici sau cu ocazia erupției dinților, precum și după iritarea receptorilor bucali prin condimente, mestecatul de tutun sau de gumă. Creșterea excesivă a secreției salivare este considerată ca frecventă la gravide, deși alți autori susțin că în cursul sarcinii nu există hipersecreție salivară ci tulburări de deglutiție, mai ales cînd sarcina se însoțește de grețuri. De altfel, senzația de greață este constant însoțită de hipersalivație, date fiind corelațiile dintre centrii bulbari care coordonează aceste procese.

Substanțele parasimpaticominetice (pilocarpina, eserina, muscarina, colina), acționînd central, produc stimularea intensă a secreției salivare bogată în mucus.

Afecțiuni variate ale tractului digestiv și ale glandelor anexe se însoțesc de asemenea de hipersalivație, declanșată prin mecanisme reflexe. Dintre acestea menționăm: afecțiuni bucale (leziuni gingivale și dentare, stomatite toxice provocate de intoxicații cu metale grele — Pb, Hg, Bi — sau cu metaloizi — I, As, — proteze dentare rău adaptate, afte, angine, flegmoane amigdaliene, neoplasme bucale sau linguale etc.), afecțiuni esofagiane (spasme, arsuri, neoplazii etc.), afecțiuni gastroduodenale (aerofagie, spasm cardial, ptoze gastrice, ulcere, cancer gastric, parazitoze intestinale etc.), afecțiuni hepatice (colecistite cronice, diskinezii biliare, unele ictere și ciroze etc.), afecțiuni pancreatice. Menționăm și afecțiunile urechii medii care produc sialoree prin iritarea nervului coarda timpanului.

Afecțiuni neurologice produc de asemenea hipersalivație prin mecanisme multiple și complexe, uneori necunoscute. Printre acestea menționăm: tabesul, unele boli demielinizante, paralizia bulbară, unele epilepsii, unele traumatisme craniene, unele schizofrenii, leziunile corpilor striați, boala Parkinson, în care pro-

babil că mai importante decît hipersecreția salivară sînt tulburările de deglutiție și pierderea controlului mișcărilor bucale, sindromul AOP (adipozitate, oligomenoree, tumefiere parotidiană), o tulburare diencefalică prezentă numai la femei, transmisă ereditar cu caracter dominant, manifestîndu-se la pubertate prin simptomele caracteristice menționate și prin tulburări mintale, leziunile sistemului nervos vegetativ (cefaleele de tip Horton, Sluder, Chaslin, sindromul Merkelson-Rosenthal etc.).

Disfuncțiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări de stres etc.) se însoțesc de asemenea uneori de hipersalivație.

Consecințele hipersalivației sînt diferite, dacă saliva secretată în exces este înghițită sau se scurge din gură. Cînd pacientul înghite saliva, ceea ce devine rapid foarte obositor, apar tulburări digestive, deoarece saliva alcalină tamponează aciditatea gastrică, tulburînd această etapă a digestiei, tranzitul intestinal este alterat, se produce aerogastrie și aerocolie, apar tulburări la distanță (cardiace, nevrotice etc.). Cînd saliva nu este înghițită ci se scurge pe obraji (tulburări de deglutiție, paralizii bulbare, flegmoane periamigdaliene etc.), se produc leziuni labiale și cutanate, uneori chiar deshidratări și hipokaliemie.

Hiposecreția salivară

Hiposecreția salivară, caracterizată prin scăderea pînă la absența secreției salivare (hiposialie pînă la asialie), cu uscăciunea consecutivă a mucoasei bucale (xerostomie), poate fi consecința unor multiple și variate cauze generale sau locale care interferează cu mecanismele secreției salivare, sau a unor leziuni atroficodistructive ale acestor glande. Hiposialia este o manifestare fiziologică la bătrîni, urmare a involuției glandelor salivare, dar apare și în anumite stăi emoționale (anxietate, frică). Uneori la femei la menopauză se instalează o xerostomie tranzitorie, caracterizată prin diminuarea lentă a secreției salivare, uneori însoțită de modificări similare ale secreției lacrimale, glandele fiind neresponsive la administrarea de pilocarpină.

Substanțele parasimpaticolitice (beladona, atropina), precum și o serie de medicamente, unele de uz curent, printre care: antibiotice, opiacee, neuroleptice, fenotiazine (clorpromazină, nozinan etc.), tranchilizante, rezerpine, psihoanaleptice (mai ales derivații imipraminei și inhibitorii MAO) etc. produc hiposialie prin efecte nervoase centrale.

Deshidratările severe prin transpirații abundente, diarei profuze de cauze toxice sau infecțioase, vărsături repetate (stenoză pilorică etc.), poliurii (diabet, faza poliurică a insuficienței renale acute etc.), boli infecțioase febrile, stări cașectice (neoplazii), acumulare de lichide în țesutul celular subcutanat (edeme) sau în cavități preformate (pleură, peritoneu) provoacă de asemenea hiposialii, datorită scăderii volumului lichidelor extracelulare.

Nu rareori hipo- sau asialiile sînt consecința unor afecțiuni generale sau locale care afectează și glandele salivare. Dintre bolile de sistem menționăm: sindromul Gougerot-Sjögren, boală autoimună caracterizată prin scăderea secrețiilor salivare, lacrimale, bronșice, genitale (sindromul uscat limfoexocrin), din cauza infiltrării cu limfocite care distrug progresiv parenchimul secretor (23), poliartrită reumatoidă sau o altă colagenoză definită (9), prezența de anticorpi nespecifici și/sau de anticorpi anticanalicule salivare, iar în salivă canti-

tăți crescute de IgA și prezența IgG și IgM, care obișnuit lipsesc din salivă; boala Besnier-Boeck-Schaumann, (sarcoidoza), o boală granulomatoasă sistemică de origine necunoscută, în care printre alte manifestări cutanate, oculare, hepatice, renale, pulmonare etc., există și hiposialie, nevrită și atingerea nervului facial; sindromul Miculicz, probabil o sialoadenită autoimună caracterizată prin tumefierea nedureroasă cronică a glandelor salivale majore și uneori și a celor lacrimale și scăderea secreției lor.

Stomatitele grave provoacă uneori încetarea completă a secreției salivare („achilia bucală"), același efect fiind observat și după radioterapia tumorilor cervicale și mai ales după tratamentul inițial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare, dar și în cazul unor parotidite toxice (intoxicații cu Pb, Hg, Cu etc.), sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.), infecțioase nespecifice sau specifice, alergice.

În sfîrșit, hiposialia poate fi prezentă și în paraliziile faciale, prin interesarea nervului coarda timpanului, situație în care diminuarea secreției salivare este observată numai de partea leziunii.

Consecințele hiposialiei sînt cu atît mai grave cu cît fluxul salivar este mai redus și constau în: jenă în masticație și deglutiție, alterări ale vorbirii, senzație de uscăciune a gurii. gust acru, înțepături linguale, gingivale, palatine sau faringiene, gingivite marginale, eroziuni și ulcerații bucale, candidoză, apariția de carii dentare și de complicații septice (în special parotidite prin infecții ascendente canaliculare) etc. Tulburările în formarea bolului alimentar și în deglutiție sînt urmate de leziuni faringo-esofagiene, tulburări ale digestiei gastrice și chiar tulburări ale tractului intestinal.

Modificări calitative

Modificările calitative constau în creșteri ale concentrației salivare a unor constituenți normali, sau apariția în salivă a unor constituenți anormali. Astfel, după administrarea unor cantități crescute de substanțe alcaline pH-ul salivar crește, dovadă a intervenției glandelor salivare în cadrul mecanismelor de reglare a echilibrului acido-bazic. La pH apropiat de neutralitate, saliva este saturată cu calciu și dinții nu pierd calciu în lichidele bucale, dar la pH mai acid pierderile de calciu sînt considerabile. Prin salivă se elimină de asemenea metale și metaloizi, ajunși în sînge în cantități neobișnuit de mari, demonstrînd participarea activității glandelor salivare în cadrul mecanismelor de detoxificare a organismului. Plumbul, eliminat prin salivă în intoxicații cronice, se depune sub forma unui lizereu gingival albăstrui, constituit din sulfură de plumb, în același timp producînd și modificări ale concentrației unor constituenți salivari (creșteri ale eliminărilor de Na^{+} și Mg^{2+} scăderi ale Ca^{2+} și ale ureei) (3); mercurul, eliminat în exces, produce stomatită etc.; de asemenea, în uremie se elimină prin salivă anumiți constituenți azotați a căror concentrație este crescută, în special ureea, provocînd inflamații și chiar ulcerații bucale (stomatita uremică), iar în diabet cresc eliminările salivare de glucoză și rodanați.

Saliva reprezintă și calea de eliminare a o serie de agenți biologici, printre care: virusurile rabiei, poliomielitei, rujeolei și parotiditei epide-

mice, fapt important de cunoscut pentru a evita contagiunea.

Parodontopatiile se însoţesc de modificări ale conţinutului salivei în proteine, acid piruvic, compuşi fosfataţi şi azotaţi şi activarea unor enzime care pot hidroliza proteinele şi mucopolizaharidele din structura dinţilor, favorizînd astfel producerea cariilor; de asemenea în parodontopatii s-au evidenţiat modificări ale conţinutului salivar în imunoglobuline şi anume valori crescute ale IgA, dar şi ale IgG, care în mod normal nu există în salivă. Deoarece valorile serice ale imunoglobulinelor au fost găsite în limite normale, se admite existenţa unei intense activităţi imunologice locale (IgA) şi a unor distrucţii tisulare datorate unor reacţii de tip citotoxic (IgG) (3). În sindromul Gougerot-Sjögren în salivă se găsesc cantităţi crescute de IgA, IgG şi IgM, iar valorile serice ale imunoglobulinelor se încadrează în limite normale. Creşterile concentraţiei salivare a IgG şi IgM sînt atribuite infiltrării limfocitare a glandelor salivare, cu care se corelează foarte bine (1). S-a propus chiar ca prezenţa în salivă a IgG şi a IgM să fie considerată ca o metodă simplă de diagnostic şi urmărire a sindromului (10). La pacienţii cu cancer oral şi laringeal s-au găsit valori ale IgA salivar şi seric duble faţă de cele de la martori, iar la cei cu recidivă valorile au fost şi mai mari, în timp ce la cei vindecaţi valorile serice s-au menţinut ridicate, dar valorile salivare s-au normalizat. Valorile serice ale IgA nu s-au corelat cu cele salivare, de aceea se admite că valorile crescute ale IgA salivar reprezintă un răspuns local imunitar la tumoră, deşi nu se poate exclude că o parte din IgA salivar provine din proteinele plasmatice extravazate prin epiteliul oral lezat (4).

Modificările compoziţiei salivei şi mai ales alcalinizarea ei favorizează formarea calculilor salivari (sialoliţi), constituiţi dintr-o stromă organică şi săruri minerale, în special fosfaţi şi carbonaţi de calciu. În schimb, acidificarea şi alte modificări ale compoziţiei salivare creează condiţii pentru producerea cariilor dentare, prin mecanisme încă insuficient studiate.

Interesante sînt şi corelaţiile funcţionale între secreţia salivară şi secreţiile gastrice şi pancreatice, în achilii secreţia salivară fiind diminuată şi activitatea ptialinică redusă, iar după ocluzia canalului pancreatic crescînd compensator cantitatea de ptialină din salivă.

Bibliografie selectivă

1. AMOR B., MACH P. S., GHOZLAN R., DELBARRE F. — *Rev. Rhum.*, 1977, 44, 7—9, 491.
2. BABSKY E. B., ZUBKOV A., KOSTSKY G. — Digestion. În: „Human Physiology“ (sub red. Babsky E. B.), vol. I, Mir Publ., Moscova, 1975, p. 217.
3. BOCSKAY ŞT., BUCUR M., SIMÓ CSILLA, KASZONI ANA — *Stomatologia (Buc.)*, 1979, *26*, 3, 183.
4. BROWN A. M., LALLY E. T. şi colab. — *Cancer (Philad.)*, 1975, *35*, 4, 1154.
5. BURGEN A. S. V., EMMELIN N. G. — Physiology of the Salivary Glands. În: Monographs of the Physiological Society, vol. 8, Edward Arnold, Londra, 1961.
6. DAVENPORT H. W. — A Digest of Digestion, Year Book Medical Publ. Chicago, 1975.
7. DICULESCU I., ONICESCU DOINA, RÂMNICEANU C. — Histologie, vol. II, Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1971
8. EMMELIN N. — *Physiol. Rev.*, 1952, 32, 21.
9. ESCANDE J. P. — *Rev. Rhum.*, 1977, *44*, 7—9, 455
10. GHOZLAN R., AMOR B., MACH P. S., DELBARRE F. — *Rev. Stomat. (Paris)*, 1978, 7—9, 2, 113.
11. GROZA P. — Fiziologie umană, ed. a III-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1980, p. 255—277.

12. HALL F. F., GULIG M. J., HIGHTOWER N. C. — *Clin. Res.*, 1969, 17, 303.
13. HENDRIX R. S. — The Secretory Function of the Alimentary Canal. În: „Medical Physiology" (sub red. Mountcastle V. B.), C. V. Mosby Comp., Saint-Louis, 1974, p. 1 178
14. HIGHTOWER N. C. — Digestion. În: „Best-Taylor's Physiological Basis of Medical Practice" ed. a IX-a, Williams-Wilkins Comp. Baltimore, 1973, 2—17.
15. HILTON S. M., LEWIS G. P. — *Brit. med. Bull.*, 1957, 13, 189.
16. JACOBSON E. D. — Salivary Secretion. În: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, 42.
17. KNOCHEL L. K. — Secretion and Action of Digestive Juices. Absorbtion. În: „Physiology" (sub red. Selkurt E. E.), ed. a III-a, Little Brown and Comp., Boston, 1971, p. 599.
18. LUNDBERG A. — *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 21.
19. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Editions, Villeurbanne, 1976, p. 4.
20. RAWLINSON H. E. — *J. Anat.*, 1935, 70, 143.
21. SCHNEYER L. H., LEVIN L. K. — *J. appl. Physiol.*, 1955, 7, 508.
22. STRÖMBLAD B. C. R. — *Acta physiol. scand.*, 1959, 40, 130.
23. TALAL N., ASOFSKY R., LIGHTBODY PH. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 49.
24. WRIGHT S. — Physiologie appliquée à la médecine, Flammarion Médicine Science, Paris, 1973, ed. a XII-a, p. 420.

DEGLUTIŢIA

Deglutiţia este un proces complex constituit dintr-o secvenţă rigid ordonată de reflexe, graţie cărora conţinutul bucal străbate faringele şi esofagul ajungînd în stomac. În timpul alimentării, conţinutul bucal este reprezentat de alimente, iar între mese de către salivă. Procesul deglutiţiei are loc de 500—1 200 ori pe zi, din care de 50 ori în timpul somnului şi numai de 200 ori în timpul meselor (17), fiecare deglutiţie avînd durata de cîteva secunde.

Magendie (1847) a descris 3 etape (timpi) ale deglutiţiei: bucală, faringiană şi esofagiană. Dintre aceste etape, prima poate fi declanşată şi oprită voluntar, dar după ce bolul alimentar a trecut de istmul buco-faringian transportul său pînă în stomac se face reflex şi inconştient.

Etapa bucală

Etapa bucală constă din modificările dinamice care au ca rezultat împingerea bolului alimentar din gură în faringe şi este iniţiată voluntar sau reflex. Această etapă, în cazul alimentelor solide, este precedată de masticaţie, insalivarea particulelor alimentare, desprinderea unui fragment din conţinutul bucal cu limba şi constituirea bolului alimentar, care este adus pe suprafaţa posterodorsală a limbii în „poziţie pregătitoare".

Procesul deglutiţiei începe cu închiderea orificiului bucal prin contracţia orbicularului buzelor, masticaţia se opreşte, mandibula este stabilizată prin contracţia fasciculelor posterioară ale temporalului, respiraţia este sistată. Apoi, vîrful limbii se apasă pe bolta palatină înapoia incisivilor superiori prin contracţia milohioidienilor, porţiunea bazală a limbii retractată se ridică de asemenea înspre palatul dur, prin contracţia muşchilor hiogloşi şi stilogloşi, iar maseterii se contractă, aducînd în contact arcadele dentare. Astfel, bolul alimentar, situat pe faţa dorsală a limbii, este comprimat şi împins dinainte înapoi, prin contracţia musculaturii intrinseci a limbii, iar istmul buco-faringian se lărgeşte prin ridicarea vălului palatin şi relaxarea musculaturii stîlpilor vălului, permiţînd bolului să treacă în faringe.

Înregistrările presiunii intrabucale în timpul acestei etape a deglutiţiei au arătat că în partea anterioară a gurii în vecinătatea incisivilor presiunea ajunge la —300 cm apă, (30), iar în partea posterioară a gurii, ca urmare a contracţiei puternice a musculaturii linguale pe bolta palatină, presiunea ajunge la +100 cm apă (19). Durata etapei bucale a deglutiţiei este de aproximativ 0,2 secunde (fig. 18, 1 şi 2).

Etapa faringiană

Etapa faringiană, extrem de scurtă (0,1 secunde), este foarte complexă, deoarece faringele, fiind o răspîntie

a căilor digestive și respiratorii, în timpul cît bolul alimentar străbate acest organ trebuie să fie închise atît orificiile posterioare ale foselor nazale cît și glota, pentru a împiedica pătrunderea particulelor alimentare în căile respiratorii. Stimularea receptorilor buco-faringieni de către



Fig. 18 — Etapele deglutiției.

1 — Debutul timpului bucal: vîrful limbii sprijinit de palatul anterior împinge înapoi bolul alimentar în șanțul de pe fața dorsală a limbii; 2 — Mișcarea limbii continuă, peretele faringian posterior aduce bolul în contact cu palatul posterior, obstruînd orificiul naso-faringian. Aici se termină timpul bucal care a durat 0,2 sec; 3 — Epiglota basculează înapoi, hioidul și laringele se ridică, coardele vocale închid orificiul laringian. Unda contractilă faringiană începe să coboare; 4 — Palatul este placat pe limbă, unda faringiană înaintează, presiunea crește brusc, bolul ajunge la orificiul superior al esofagului. Aici se termină timpul faringian care a durat 0,1 sec; 5 — Unda contractilă împinge bolul care se angajează în sfincterul esofagian superior, ce se deschide; 6 — Unda și bolul au trecut sfincterul, epiglota începe să se ridice și laringele să coboare, se deschide comunicația cu fosele nasale, trecerea prin sfincterul esofagian distal 0,7 sec. (reprodusă după Minaire Y. și Lambert A., 1976).

bolul alimentar declanșează o serie de reflexe, coordonate de centrul bulbar al deglutiției, care închid căile respiratorii și bolul alimentar nu poate lua decît calea esofagiană. Dovada importanței stimulării receptorilor buco-faringieni, în declanșarea modificărilor dinamice ale acestei etape, este faptul că anestezierea acestor structuri abolește reflexele deglutiției.

Bolul alimentar ajuns în faringe nu se mai poate reîntoarce în gură, din cauză că musculatura linguală se menține contractată, presiunea în partea posterioară a gurii este încă ridicată și contracția mușchilor faringopalatini și glosopalatini apropie

stîlpii anteriori ai faringelui, micşorînd istmul buco-faringian.

Orificiile faringiene ale foselor nasale sînt închise prin ridicarea vălului palatin, datorită contracţiei ridicătorilor şi a tensorilor vălului, dar şi prin împingerea mecanică a vălului spre peretele posterior al faringelui de către bolul alimentar. În cazul paraliziei musculaturii vălului palatin, sau a unui defect structural al acestuia, alimentele pătrund în nasofaringe şi deglutiţia se tulbură sau devine chiar imposibilă.

Pătrunderea alimentelor prin glotă în căile respiratorii este prevenită şi prin oprirea respiraţiilor, dar mai ales prin ridicarea laringelui sub rădăcina limbii, datorită contracţiei muşchilor tirohioidieni, prin apropierea coardelor vocale ca urmare a contracţiei muşchilor aritenoizi şi, parţial, prin aplicarea epiglotei pe glotă, consecutiv deplasării limbii înapoi şi a laringelui înainte. Dar epiglota acoperă glota doar parţial şi are rolul mai mult de a devia bolul alimentar lateral de orificiul glotic, iar în cazul deglutiţiei de cantităţi mari de lichide poziţia orizontală a epiglotei face ca lichidele să se scurgă în cascadă peste capătul epiglotic (18).

Concomitent cu aceste reflexe de protejare a căilor respiratorii, acţionează şi mecanisme reflexe, care asigură progresiunea rapidă a bolului alimentar înspre esofag. Cînd bolul ajunge la baza limbii, are loc o mişcare a limbii în jos şi înapoi, concomitent cu deplasarea în sus şi înainte a laringelui, avînd ca rezultat accelerarea deplasării bolului. Ajungerea bolului în faringe produce o contracţie puternică a constrictorului faringian superior, declanşînd o undă peristaltică ce se deplasează rapid aboral, împingînd înaintea ei bolul alimentar sub o presiune de 70—100 cm apă (18). Deplasarea bolului alimentar este ajutată şi de scurtarea hipofaringelui, ca urmare a contracţiei muşchilor palatofaringieni şi stilofaringieni. Prin studii cinefluoroscopice s-a constatat că viteza de deplasare a bolului alimentar în apropierea faringelui este de aproximativ 3 m/sec., în timpul străbaterii faringelui viteza de deplasare creşte progresiv pînă la 9 m/s, apoi scade la 4 m/s şi cînd trece în esofag ajunge sub 2 m/s. (37).

Joncţiunea faringo-esofagică

Împins de unda peristaltică, bolul alimentar ajunge rapid la orificiul superior al esofagului — *joncţiunea faringo-esofagiană* — închis între deglutiţii, ca urmare a contracţiei tonice a „sfincterului" esofagian superior (hipofaringian), constituit din muşchiul cricofaringian, prelungire a constrictorului faringelui, din benzi de fibre circulare faringiene şi esofagiene, în realitate un sfincter mai mult funcţional decît anatomic. Această zonă, situată la om la 15—20 cm de arcadele dentare şi avînd lungimea de 3—4 cm, este caracterizată printr-o presiune intraluminală bazală ridicată (în medie 40 cm apă), separînd zona faringiană, unde presiunea este egală cu cea atmosferică, de corpul esofagian, unde presiunea este negativă (fig. 19).

Înregistrările manometrice intraesofagiene au arătat că la aproximativ 0,5 sec de la iniţierea deglutiţiei presiunea intrasfincteriană bazală creşte uşor, timp de cîteva zecimi de secundă, ca urmare a creşterii tonusului muşchiului cricoesofagian sau a ridicării laringelui, apoi presiunea scade profund sub nivelul bazal, devenind obişnuit negativă faţă de presiunea atmosferică. Negativarea presiunii intrasfincteriene coincide cu creşterea presiunii faringiene rezultată prin contracţia constrictorilor faringelui (superior şi mijlociu) şi du-

rează 0,7 pînă la 1,0 sec. După ce bolul alimentar a depăşit joncţiunea faringo-esofagiană, presiunea intrasfincteriană creşte, depăşind nivelul bazal, creştere care se înregistrează ca o undă pozitivă de presiune, re-

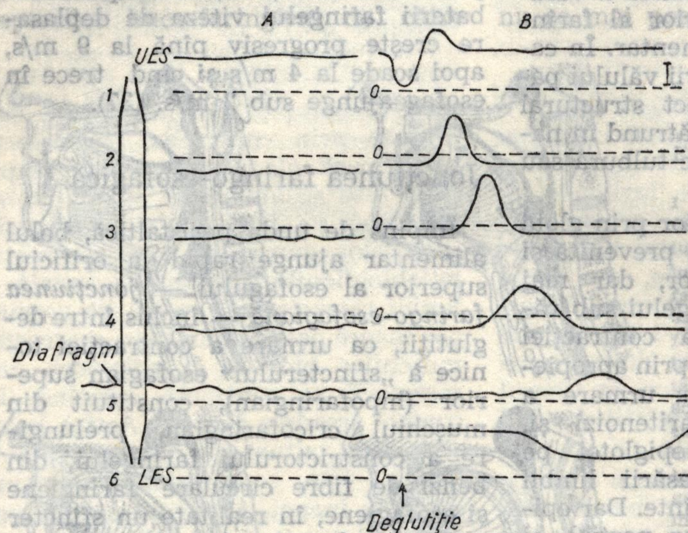


Fig. 19 — Înregistrare manometrică a contracţiei esofagiene. La nivelul sfincterului esofagian proximal (UES), în 4 puncte esofagiene şi la nivelul sfincterului esofagian distal (LES). *A* — Între deglutiţii ambele sfinctere sînt închise, presiunea fiind superioară celei atmosferice. Presiunea din corpul esofagului reflectă presiunile intratoracice şi intraabdominale. *B* — La deglutiţie UES se relaxează înainte de trecerea bolului, iar după ce acesta a trecut se contractă, urmat de o contracţie peristaltică lăsînd să treacă bolul în stomac (reprodusă după Weisbrodt N. W., 1977).

prezentînd continuarea undei peristaltice faringiene. Această creştere împiedică reîntoarcerea bolului în faringe sub influenţa presiunii crescute intraesofagiene determinată de unda peristaltică. (Fig. 5). Revenirea presiunii intrasfincteriene la nivel bazal are loc după 3—4 sec. Concomitent cu revenirea tonusului sfincterului superior, se deschide glota şi se reia respiraţia, mandibula şi osul lichid coboară şi limba revine la poziţia iniţială (fig. 18, 3 şi 4).

Etapa esofagiană

Etapa esofagiană urmează celei faringiene şi durează pînă ce bolul alimentar a ajuns în stomac, durata fiind diferită în funcţie de constituţia bolului.

Corpul esofagian este un tub muscular, la om avînd lungimea de peste 20 cm, care conectează faringele cu stomacul. Tunica musculară a esofagului, formată din 2 straturi, unul extern longitudinal şi celălalt intern circular, este constituită în primii 2—6 cm exclusiv din fibre musculare striate. Urmează o zonă de tranziţie, în care proporţia fibrelor musculare striate scade progresiv în favoarea fibrelor musculare netede, care ajung să constituie elementul structural exclusiv al tunicii musculare în 2/3 distale ale esofagului. Cu toate acestea, mişcarea undei peristaltice produsă de deglutiţie este similară de-a lungul esofagului, avînd aceleaşi caracteristici în ambele segmente şi deplasîndu-se fără întrerupere peste joncţiunea dintre cele 2 segmente musculare esofagiene. Probabil că acest fapt este posibil şi pentru că muşchiul striat esofagian se comportă similar celui neted, contractîndu-se lent, rămînînd contractat o secundă şi apoi relaxîndu-se tot lent, procesul în totalitate avînd o durată de aproximativ 3 secunde (29).

Presiunea intraesofagiană în condiții de repaus este similară cu cea intratoracică și suferă variațiile ritmice ale acesteia, fiind în medie de 5 cm apă, diminuînd în inspirație și crescînd în expirație cu o amplitudine de 6,5 cm apă. Această presiune negativă din lumenul corpului esofagian este menținută prin contracția tonică a celor 2 sfinctere de la extremitățile organului (Fig. 19).

Deglutiția declanșează o activitate motorie esofagiană, care are ca rezultat transportul bolului alimentar de la nivelul joncțiunii faringo-esofagiene pînă la cardia. Transportul bolului se realizează prin unde peristaltice, care se propagă de-a lungul esofagului provocînd obliterări ale lumenului de 4—8 cm, în esofagul proximal și de 10—13 cm, în cel distal. (Fig. 20). Din punct de vedere mecanic mișcările peristaltice cuprind, pe de o parte, contracția circulară care împinge înainte bolul alimentar și, pe de altă parte, scurtarea esofagului deasupra bolului. În funcție de sediul declanșării se diferențiază 3 tipuri de unde peristaltice.

U n d e l e p e r i s t a l t i c e p r i m a r e sînt declanșate în faringe consecutiv ajungerii aci a bolului alimentar, la adultul normal 85—90% din deglutiții fiind urmate de inițierea unor asemenea unde, care se propagă apoi aboral, trec peste joncțiunea faringo-esofagiană și se continuă de-a lungul esofagului. La bătrîni, alcoolici și diabetici procentul undelor primare declanșate de deglutiție este mai scăzut. Înregistrările manometrice intraesofagiene au precizat variațiile presionale provocate de aceste unde. Imediat după începutul deglutiției se produce o scădere proximală de scurtă durată și de mică amplitudine, mai frecvent în segmentul superior al esofagului decît în cel inferior, datorită destinderii bruște a esofagului colabat de către ascensiunea laringiană. Urmează o creștere abruptă a presiunii de 10—15 cm apă, atribuită pătrunderii bruște a bolului sau a lichidului în esofag. (Fig. 20). În continuare se produce o nouă creștere lentă a presiunii sau un platou presional, datorită contracției peristaltice care se apropie, și, deci, avînd

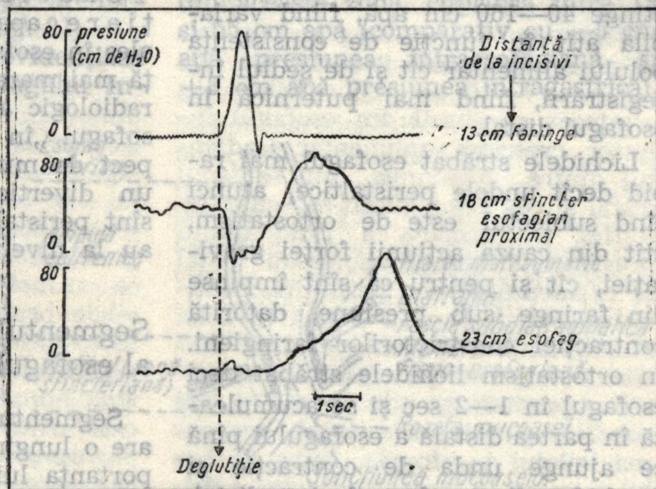


Fig. 20 — Înregistrarea presiunilor intraesofagiene în timpul deglutiției. În repaus presiunea faringiană este egală cu cea atmosferică. Deglutiția declanșează o creștere bruscă a presiunii, urmată de o scădere scurtă și mică. Presiunea la nivelul sfincterului esofagian proximal (normal peste 20 cm apă) scade de la începutul deglutiției și apoi crește peste nivelul inițial. Creșterea presiunii esofagiene este întîrziată și mai întinsă (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

durată și timp direct proporționale cu nivelul esofagian la care se face înregistrarea. În sfîrșit, se produce o undă de presiune pozitivă, monofazică, înaltă, care atinge rapid un vîrf proximal și apoi cade rapid, fiind reprezentată de contracția peristaltică. (Fig. 19). La om viteza undei peristaltice primare, imediat după declanșarea ei faringiană, este de aproximativ 50 cm/sec, apoi, scade progresiv, ajungînd la 25—30 cm de arcadele dentare la numai 3 cm/sec., crește din nou ușor în apropierea joncțiunii eso-gastrice, iar după ce a depășit-o scade marcat, ajungînd la mai puțin de 1 mm/sec. Timpul necesar ca o undă peristaltică primară să străbată esofagul este de 8—12 sec, în esofagul proximal deplasarea undei făcîndu-se la fel de rapid ca în faringe, iar în esofagul distal viteza deplasării scăzînd foarte mult. Presiunea de închidere (presiunea exercitată de unda de contracție) atinge 40—160 cm apă, fiind variabilă atît în funcție de consistența bolului alimentar cît și de sediul înregistrării, fiind mai puternică în esofagul distal.

Lichidele străbat esofagul mai rapid decît undele peristaltice, atunci cînd subiectul este de ortostatism, atît din cauza acțiunii forței gravitației, cît și pentru că sînt împinse din faringe sub presiune, datorită contracției constrictorilor faringieni. În ortostatism lichidele străbat deci esofagul în 1—2 sec și se acumulează în partea distală a esofagului pînă ce ajunge unda de contracție și deschide sfincterul esofagian distal. Cînd deglutițiile se repetă la scurt interval, de exemplu cînd se bea un pahar cu apă, fiecare înghițitură declanșează secvența eso-faringiană completă, dar peristaltismul esofagian este oprit pînă la ultima înghițitură din serie, cînd apare o singură undă peristaltică normală și lichidul poate trece în stomac.

Undele peristaltice secundare survin în lipsa deglutiției, fiind declanșate ca urmare a distensiei locale de către lichide sau un bol solid rămas din cauza unei unde peristaltice ineficiente, sau a iritației esofagiene prin reflux gastroesofagian. Undele secundare produc o undă presională pozitivă monofazică simplă, atingînd un vîrf rapid și diminuînd apoi rapid spre linia bazală. Undele peristaltice secundare au aceeași amplitudine și se propagă de-a lungul esofagului la fel ca undele primare (8). Importanța funcțională a undelor peristaltice secundare este foarte mare, ele reprezentînd un sistem de evacuare a resturilor alimentare sau a lichidelor pătrunse din stomac în esofag (a se vedea „Refluxul gastro-esofagian").

Undele peristaltice terțiare apar local, neregulat, mai ales în esofagul distal și au frecvență mai mare la bătrîni. La examenul radiologic aceste unde realizează esofagul „în tirbușon", alteori un aspect de multiple buzunare simulînd un diverticul. Undele terțiare nu sînt peristaltice și nu se știe ce rol au la nivelul esofagului (18).

Segmentul terminal al esofagului

Segmentul terminal al esofagului are o lungime de cîțiva cm, dar importanța lui funcțională este deosebită, deoarece aci există o zonă de presiune ridicată, care este închisă între deglutiții, împiedicînd refluxul conținutului gastric în esofag și care se relaxează în timpul deglutiției permițînd ca bolul alimentar să ajungă în stomac. Străbătînd diafragmul prin hiatusul esofagian, consti-

tuit din fibre musculare ale pilierului drept al diafragmului, care la sfîrşitul inspiraţiei se comportă ca un sfincter extrinsec colabînd esofagul, segmentul terminal al esofagului este constituit dintr-o porţiune uşor dilatată — ampula epifrenică — situată deasupra diafragmului, vestibulul, a cărei situaţie este variabilă în funcţie de mişcările respiratorii, în inspiraţie fiind aproape total intraabdominală iar în expiraţie intratoracică şi joncţiunea eso-gastrică (cardia), situată în abdomen. Zona vestibulară prezintă o îngroşare a stratului circular, iar din punct de vedere funcţional constituie un sfincter fiziologic — sfincterul esofagian distal. Această zonă este solidarizată la hiatusul esofagian prin ligamentul freno-esofagian, provenit din fascia subdiafragmatică şi care se inseră sus la nivelul joncţiunii vestibulo-ampulare şi jos la înălţimea joncţiunii mucoasei eso-gastrice, care la examenul endoscopic are forma unei linii în Z (29), (fig. 21).

Examenul radiologic evidenţiază doar 2 segmente ale esofagului inferior şi anume: ampula epifrenică, definită ca o dilataţie tranzitorie avînd baza pe hiatusul diafragmatic şi defileul esofagian inferior, un canal strîmt vizibil doar cînd se evacuează bariul din esofag în stomac.

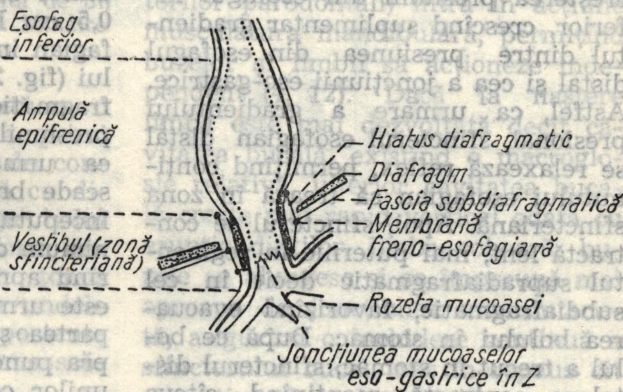


Fig. 21 — Joncţiunea eso-gastrică. Complexul inferior al esofagului constituit din ampula epifrenică şi vestibul (sfincterul esofagian distal), ancorat de diafragm prin membrana freno-esofagiană (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R., 1976).

În partea inferioară a zonei sfincteriene, la joncţiunea mucoaselor eso-gastrice, se observă o gîtuitură inelară, variabilă de la o simplă incizură spasmodică intermitentă pînă la un inel fibros producător de disfagie — inelul Schatzki —, reper deosebit de important pentru stabilirea topografiei normale sau anormale a zonei sfincteriene (a se vedea „Refluxul gastro-esofagian").

Cercetări mai vechi (39) au arătat că ultimii 2—5 cm ai esofagului au o funcţie motorie caracteristică, diferită de cea a corpului esofagian şi reacţionează invers faţă de aceasta la droguri colinergice şi anticolinergice (23). Prin utilizarea unor traductori de presiune foarte fini, s-a demonstrat că, în condiţiuni fiziologice, într-o zonă a esofagului distal, situată 1—2 cm deasupra diafragmului şi 1—2 cm sub diafragm, există o presiune crescută, independentă de fazele respiraţiei. Presiunea din această zonă, cuprinsă între 13 şi 55 cm apă (comparativ cu —5 cm apă presiunea intraesofagiană şi +8 cm apă presiunea intragastrică), se opune refluxului gastro-esofagian, chiar în condiţiile creşterii presiunii intraabdominale. Această zonă de presiune ridicată reprezintă, cel puţin în mare parte, un sfincter intrinsec distal, dovadă fiind relaxarea ei

receptoare după deglutiţie (45), (fig. 19).

Înregistrările presiunii intrasfincteriene au demonstrat că la 2,5 sec după deglutiţie, deci, cu mult înainte ca bolul să fi ajuns în esofagul

monal (a se vedea „Reglarea deglutiţiei").

Situaţia sfincterului distal atît supra- cît şi subdiafragmatic face ca influenţa mişcărilor respiratorii să se resimtă diferit asupra ce-

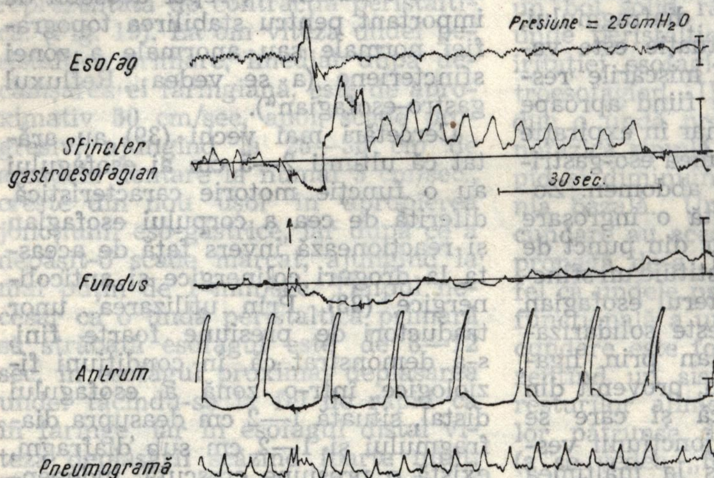


Fig. 22 — Relaxarea receptivă a fundusului gastric în timpul deglutiţiei la cîine. Contracţia esofagului evoluează cu relaxarea şi contracţia sfincterului esofagian distal, dar fără modificări ale caracterului contracţiilor antrului gastric (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

distal, scade presiunea ridicată de la nivelul joncţiunii eso-gastrice, formînd o undă lentă negativă cu durată de 7—10 sec, concomitent cu creşterea presiunii din esofagul inferior, crescînd suplimentar gradientul dintre presiunea din esofagul distal şi cea a joncţiunii eso-gastrice. Astfel, ca urmare a gradientului presional, sfincterul esofagian distal se relaxează reflex, permiţînd conţinutului esofagian să treacă în zona sfincteriană. Apoi, sfincterul se contractă lent, mai puternic în segmentul supradiafragmatic decît în cel subdiafragmatic, favorizînd evacuarea bolului în stomac. După ce bolul a trecut în stomac, sfincterul distal se contractă, menţinînd cîteva secunde o presiune superioară celei bazale. În acest timp fundusul gastric s-a relaxat parţial pentru a primi bolul (9) (fig. 22). Variaţiile tonusului sfincterului esofagian distal sînt sub control nervos vagal şi hor-

lor două segmente. În inspiraţie presiunea scade în segmentul supradiafragmatic şi creşte în cel subdiafragmatic, punctul de inversare a presiunilor fiind situat într-o zonă de 0,5 cm la mijlocul sfincterului esofagian inferior la nivelul diafragmului (fig. 23). În cazul unei hernii diafragmatice, punctul de schimbare al presiunilor se va afla sub sfincter şi ca urmare presiunea sfincteriană scade brutal după 1,5—2 sec de la începutul deglutiţiei, atinge un minimum după 3—6 ore, relaxarea durînd aproximativ 5 sec. Relaxarea este urmată de o fază contractilă în partea sfincterului distal de deasupra punctului de schimbare a presiunilor corespunzînd trecerii undei peristaltice, în timp ce sub acest punct presiunea revine la normal (29). (Fig. 18 5 şi 6).

În concluzie, deglutiţia este un proces neuromuscular complex, iniţiat conştient şi continuat prin inte-

grarea impulsurilor aferente și a comenzii aferente a centrilor nervoși superiori în centrul deglutiției. Tubul prin care are loc transportul bolului alimentar este constituit din musculatură striată și netedă, iar

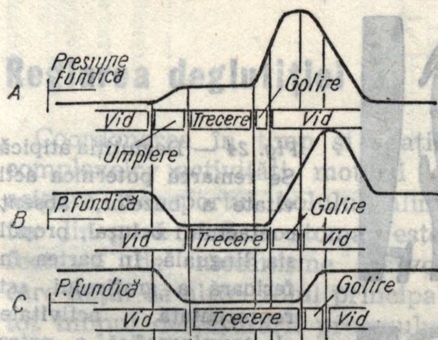


Fig. 23 — Reproducerea schematică a variațiilor presiunii și umplerii cu bariu la 3 niveluri esofagiene. *A.* Deasupra sfincterului esofagian distal presiunea în repaus este inferioară celei fundice. *B.* În sfincterul esofagian distal, deasupra punctului de inversare a presiunilor, presiunea în repaus este superioară celei fundice, relaxarea este urmată de un *rebound* contractil. C. În sfincterul esofagian distal, sub punctul de inversare a presiunilor, presiunea de repaus este superioară celei fundice, relaxarea nu este urmată de un *rebound* normal (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

deglutiția poate fi considerată ca o relaxare a tubului pentru a primi materialul înghițit, urmată de contracția musculară peristaltică cu direcție caudală care împinge bolul înaintea ei. Relaxarea este mai importantă în segmentele cu tonus crescut bazal (sfincterele), iar undele peristaltice sînt cele mai importante în restul segmentelor cu tonus scăzut (17).

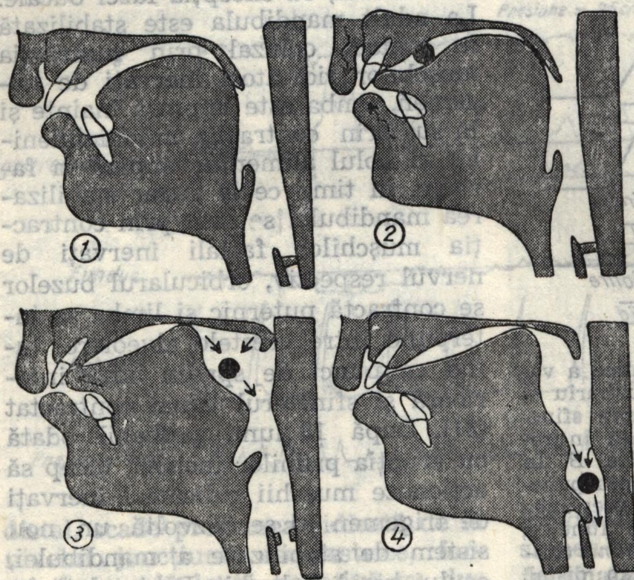
Deglutiția la sugar și copil

La adult deglutiția este declanșată prin stimularea zonei reflexogene Wassilieff inervată de glosofaringian și pneumogastric, în timp ce la făt, începînd de la a 13-a săptămînă, și la sugarul mic deglutiția este inițiată prin excitarea buzelor, inervate de trigemen (21). Desfășurarea deglutiției la sugar este similară celei a adultului, cu excepția fazei bucale. La adult mandibula este stabilizată în contact ocluzal prin contracția mușchilor ridicători inervați de trigemen, limba este împinsă înainte și în sus prin contracția milohioidienilor și bolul alimentar împins în faringe, în timp ce la sugar stabilizarea mandibulei se face prin contracția mușchilor faciali inervați de nervul respectiv, orbicularul buzelor se contractă puternic și limba se interpune între crestele alveolare, luînd ca punct de sprijin buza inferioară și sfincterul labial contractat (31). După 18 luni, probabil odată cu erupția primilor incisivi, încep să acționeze mușchii ridicători inervați de trigemen și se dezvoltă un nou sistem de stabilizare a mandibulei, osului hioid și limbii. Deci, odată cu dezvoltarea mandibulei (și a receptorilor parodontali) intră în acțiune musculatura mandibulară, permițînd buzelor și limbii să acționeze independent (4, 12). Dacă la naștere limba este mai dezvoltată decît cavitatea bucală, existînd o macroglosie relativă, ulterior cavitatea bucală crește mai rapid vertical odată cu erupția dinților, limba coboară, buzele se alungesc și se împreună mai aproape de joncțiunea mucocutanată, asigurînd o închidere continuă a sfincterului bucal, atît în repaus cît și în timpul deglutiției (4).

Tranziția între tipul de deglutiție al sugarului și cel al copilului nu se face întotdeauna la 18 luni (33) și de aceea între 6 și 9 ani aproximativ 30% din copii au o fază bucală a deglutiției încă diferită de cea a a-

dultului (33), această deglutiţie atipică, cu propulsie linguală, prezentînd doar unele analogii cu deglutiţia sugarului (Fig. 24). Păstrarea tipului de deglutiţie al sugarului este foarte rară la copii, fiind prezentă numai în cazul unor leziuni neurologice severe, în schimb, formele de tranziţie cu deglutiţii atipice nu sînt rare, frecvenţa lor scăzînd progresiv şi devenind minimă peste vîrsta de 10 ani. Deglutiţiile atipice cu propulsia limbii sînt considerate deci anormale numai dacă persistă peste vîrsta de 10 ani (33).

Persistenţa condiţiilor anatomice de la sugar, ca de exemplu în cazul menţinerii macroglosiei, sau în prezenţa hipertrofiei amigdalelor, sau la copiii care îşi sug degetul face ca tranziţia spre tipul de deglutiţie al adultului să nu mai aibă loc şi deglutiţia să rămînă atipică. Aceasta explică de pildă constatarea că deglutiţia atipică a fost prezentă la 54% din copiii care şi-au supt degetul şi numai la 25% din copiii de aceeaşi vîrstă care nu au avut acest obicei. Stadiile de tranziţie ale deglutiţiei evoluează concomitent cu ocluzia, care creează condiţii anatomice noi şi de aceea deglutiţiile atipice se normalizează odată cu corectarea ortodontică a unor condiţii anatomice normale. Dar corectările anatomice influenţează concomitent întregul sistem de receptori ai aparatului masticator. De altfel s-a



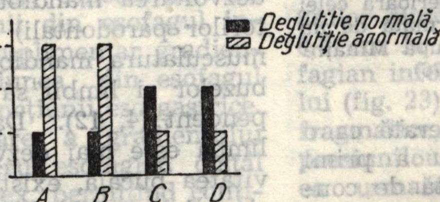


Fig. 24 — Deglutiţia atipică. Se remarcă puternica activitate a buzelor, absenţa contactului ocluzal, propulsia linguală. În partea inferioară a graficului este reprezentată activitatea electromiografică a pătratului bărbiei (A), orbicularului buzelor (B), maseterului (C) şi pterigoidianului extern (D) în timpul deglutiţiei tipice la adult şi în timpul deglutiţiei atipice. La adult, în timpul deglutiţiei tipice cei mai activi sînt muşchii inervaţi de facial (reprodusă după Fontenelle A. şi Woda A., 1976).

menţionat că erupţia primilor incisivi este necesară pentru instalarea controlului trigeminal al etapei bucale a deglutiţiei, fapt confirmat şi de constatarea că la vîrstnicii edentaţi faza bucală a deglutiţiei este dominată de acţiunea muşchilor inervaţi de către facial. Pentru dezvoltarea unei deglutiţii tipice este necesar ca SNC să fie normal, dovadă fiind persistenţa deglutiţiilor atipice la cei cu sindroame cerebeloase, la atetozici şi în alte afecţiuni neurologice severe (12).

Reglarea deglutiţiei

Coordonarea în timp şi spaţiu a complexelor activităţi motorii care asigură transportul bolului alimentar din gură pînă în stomac este efectuată de mecanisme nervoase, care deţin de altfel rolul principal în tot timpul desfăşurării procesului şi cărora li se adaugă la nivelul esofagului mecanisme hormonale, reprezentate de hormoni secretaţi de glande endocrine situate în afara tractului digestiv şi de hormoni „intestinali".

Numărul mare de muşchi care participă la deglutiţie (peste 25) şi care îşi primesc inervaţia prin mai mulţi nervi motori cranieni, presupune existenţa unor complexe conexiuni centrale, realizînd o unitate funcţională, constituită din mai mulţi nuclei bulbo-pontini care intră succesiv în activitate, coordonînd o anumită etapă a procesului. Această secvenţialitate asigură propagarea ordonată şi fără întrerupere a undei de contracţie, chiar dacă s-a practicat o secţiune transversală a esofagului.

Deglutiţia poate fi iniţiată voluntar, dar în condiţii obişnuite este efectuată fără nici un efort conştient, fiind declanşată de stimuli periferici proveniţi de la nivelul mucoasei buco-faringiene, precum şi de mesaje de la centrii nervoşi superiori (17).

Receptorii (mecano-, chemo- şi termoreceptori)

Receptori (mecano-, chemo- şi termoreceptori), avînd o dispoziţie oarecum diferită la diverse specii animale, sînt situaţi la om în jurul istmului oro-esofagian, în aşa numita zonă reflexogenă Wassilieff, constituită din stîlpii anteriori şi posteriori, peretele posterior al faringelui, precum şi amigdalele, palatul moale şi partea posterioară a limbii. (Fig. 25). Sensibilitatea acestor receptori la om este următoarea, în ordine descrescîndă: stîlpii anteriori, stîlpii posteriori, faringele posterior etc. (29). Declanşarea deglutiţiei se poate face şi voluntar, cu condiţia ca în gură să existe un stimul pentru receptori (cel puţin cîţiva ml de salivă), deoarece în condiţiile lipsei totale a salivei nu se poate realiza deglutiţia; de asemenea este necesar ca receptorii să funcţioneze normal, blocarea lor prealabilă printr-un anestezic împiedicînd deglutiţia. Experimental s-a obţinut deglutiţie şi prin stimularea cortexului cerebral, a sistemului limbic şi a formaţiunii reticulate.

Impulsiunile provenite de la diverşii receptori sînt transmise pe fibre centripete ale nervilor cranieni şi anume: pe ramura maxilară a trigemenului, glosofaringian, laringeul superior, recurent şi ramurile

esofagiene ale nervului pneumogastric. Aceste fibre converg în fasciculul și apoi în nucleul solitar, unde ajung și fibre prin care este transmisă comanda corticală și lor nuclei motori, centrul deglutiției asigură și coordonarea unui anumit nucleu, de exemplu al motoneuronilor din nucleul hipoglosului răspunzători de unda peristaltică linguală.

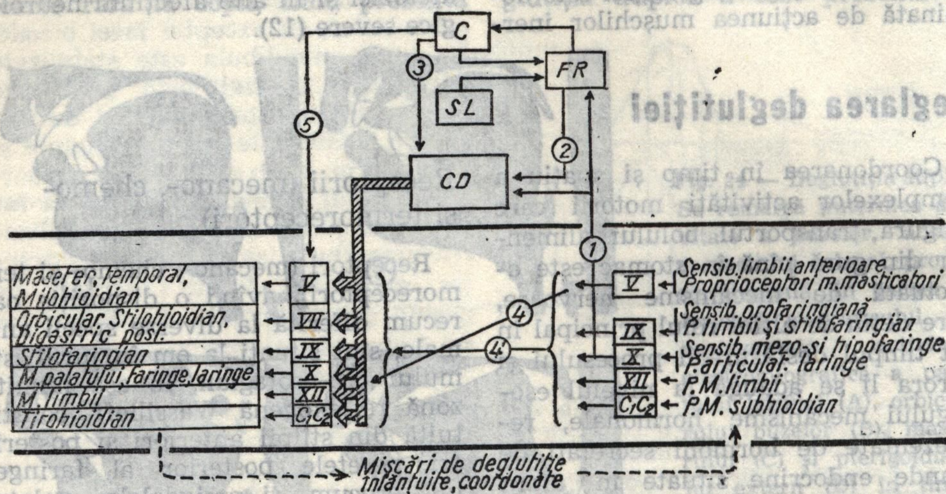


Fig. 25 — Mecanismele neurofiziologice ale deglutiției. CD — centrul deglutiției asigură coordonarea riguroasă a mușchilor deglutiției, pe baza informațiilor primite de la receptori prin nervii V, IX și X (calea 1) și prin informații corticale (calea 3), limbice (SL) și de la formațiunea reticulată (FR) (calea 2). În timpul deglutiției activitatea nervului XII rămîne sub dependența reflexelor declanșate prin stimularea nervului V (calea 3). În general activitatea diferiților motoneuroni ar rămîne adaptată pe cale reflexă (calea 4) și poate că este modificată prin impulsuri cortico-nucleare (reprodusă după Fontenelle A. și Woda A., 1976).

de aci sînt proiectate „centrului deglutiției", situat în formațiunea reticulată a bulbului rostral. Acest centru se află în vecinătatea nucleului vagului, de la care primește informații și căruia îi transmite impulsuri motorii, a centrului masticației, cu care se află în relații de antagonism reciproc și a centrului respirator bulbar, a cărui activitate de asemenea o inhibează. La adult respirația se oprește în timpul deglutiției, iar deglutiția are loc obișnuit la sfîrșitul expirației; la sugar există o sincronizare perfectă între supt, deglutiție și respirație, ritmul fiind impus de către deglutiție (29). În afara coordonării activității diverși-

Centrul deglutiției

Centrul deglutiției este constituit din 2 jumătăți simetrice, fiecare hemicentru coordonînd activitatea motorie buco-faringo-esofagiană ipsilaterală. Cei 2 hemicentri sînt uniți între ei prin fibre care asigură activitatea lor sincronă, iar dacă aceste fibre sînt secționate fiecare hemicentru continuă să inițieze deglutiția de partea sa. Distrugerea centrului deglutiției duce la pierderea componentei faringiene a procesului, în timp ce comanda corticală s-a dovedit că nu este indispensabilă pentru desfășurarea normală a deglutiției.

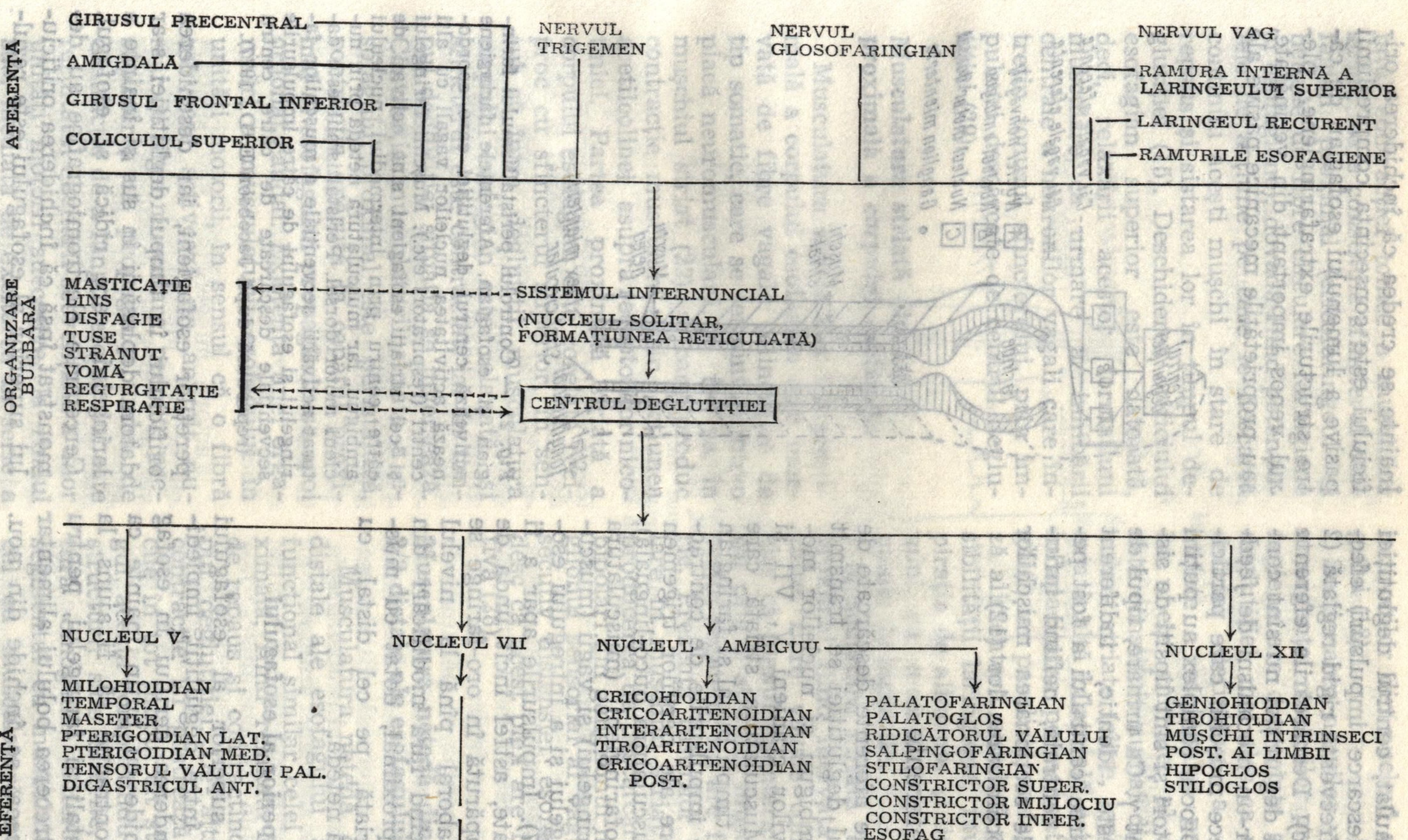


Fig. 26 — Schema sistemelor aferente și eferente implicate în deglutiție și a interrelațiilor deglutiției cu alte activități (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

Odată stimulat, centrul deglutiției începe să descarce impulsuri efectoare, cu o frecvență rigid reglată (2 impulsuri/sec). Descărcările eferente ale centrului deglutiției nu sînt controlate printr-un mecanism de *feedback*, deoarece mușchii care participă la acest proces complex au puțini proprioreceptori și sînt lipsiți de sistemul aferent γ. Ca urmare, tipul de descărcări este identic, indiferent dacă stimularea centrului a fost periferică sau centrală, nefiind influențat nici de secționarea mușchilor sau de novocainizarea lor (12).

Impulsuri eferente

Impulsurile aferente descărcate de către centrul deglutiției se transmit nucleului ambiguu și nucleilor motori ai nervilor cranieni V, VII și XII (44). Musculatura striată care intervine în timpii bucal și faringian își primește impulsurile de contracție prin fibre ale nervilor trigemen și facial (musculatura buco-linguală), nervii glosofaringieni (musculatura limbii și faringelui) și vagii (musculatura faringelui și a întregului esofag) (fig. 27). Impulsurile apar a fi secvențializate, astfel încît unda de contracție apărută în oro-faringe se deplasează aboral pînă la nivelul cardiei, trecînd fără modificări din segmentul proximal, dotat cu musculatură striată, pe cel distal, cu musculatură netedă.

Orificiul superior al esofagului

Orificiul superior al esofagului este închis între deglutiții, împiedicînd pătrunderea aerului în esofag și se deschide cu puțin înainte ca unda de contracție să fi ajuns la mușchii distali ai faringelui, pentru a permite trecerea bolului alimentar și, după aceea, se închide din nou. Înainte se credea că închiderea orificiului este consecința compresiunii pasive a lumenului esofagian de către structurile extrafaringiene, plexul venos important din vecinătate, sau proprietățile mecanice pasive ale

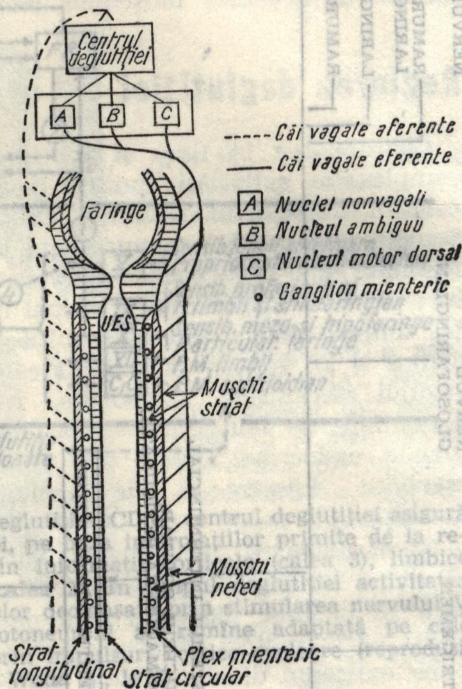


Fig. 27 — Controlul peristaltismului faringian și esofagian. Aferențele faringiene activează centrul deglutiției care coordonează activitatea nucleilor vagali cu alți centri (respiratori etc.). Mușchii faringelui și cei striați esofagieni sînt activați de către centru prin intermediul nucleului ambiguu, iar musculatura netedă prin nucleul motor dorsal. Peristaltismul este datorat activării secvențiale a mușchilor faringelui și esofagului de către impulsurile secvențiale descărcate de către centru (reprodusă după Jacobson E. D., 1977).

pereților esofagieni, iar deschiderea orificiului în timpul deglutiției s-ar datora deplasării în sus și înainte a laringelui, care ridică și esofagul. Cercetările electromiografice au demonstrat însă că închiderea orificiului superior al esofagului este rezul-

tatul contracției tonice a mușchilor striați, care constituie sfincterul esofagian proximal (cricofaringeul și benzile de fibre circulare faringiene și esofagiene), dovadă fiind potențialele de acțiune pe care le descarcă continuu acești mușchi în stare de repaus și sistarea lor în timpul deglutiției (15). Deschiderea orificiului esofagian superior este datorată, deci, relaxării acestor formațiuni musculare, ca urmare a inhibării centrale a neuronilor vagali care întrețin tonusul sfincterului, prin impulsuri descărcate de centrul deglutiției (29).

Musculatura striată din 1/3 proximală a corpului esofagian

Musculatura striată din 1/3 proximală a corpului esofagian este inervată de fibre vagale colinergice de tip somatic, care se termină printr-o placă neuromusculară, la fel ca în mușchiul striat (22), și care produc contracție musculară prin acțiunea acetilcolinei asupra receptorilor nicotinici. Partea proximală striată a corpului esofagian este corelată reciproc cu sfincterul superior, în sensul că între deglutiții musculatura corpului esofagian este relaxată și sfincterul este contractat, iar în timpul deglutiției situația se inversează. Contracția musculaturii striate a esofagului proximal este peristaltică, contracția apărută la capătul proximal al esofagului propagîndu-se apoi ordonat caudal. Existența unei organizări a musculaturii esofagului în unități motorii, în sensul că o fibră nervoasă activează un anumit număr de fibre musculare, permite presupunerea că propagarea undei de contracție de-a lungul esofagului este rezultatul excitării secvențiale a unor unități motorii succesive, la rîndul său, mediată de excitarea în serie a neuronilor din nucleul motor al vagului (12).

Secționarea nervilor vagi deasupra emergenței ramurilor principale esofagiene are consecințe grave asupra deglutiției, mai ales ca urmare a paraliziei definitive a musculaturii striate a esofagului proximal (36). La unele animale, al căror esofag este constituit numai din fibre musculare striate (cîine, iepure), vagotomia înaltă bilaterală este urmată de incapacitatea permanentă de a înghiți, iar paralizia esofagiană cu stază alimentară, asociată pierderii sensibilității laringiene, favorizează aspirația de alimente și lichide în plămîni, cu moarte prin bronhopneumonie de aspirație.

Musculatura striată a esofagului proximal fiind inervată exclusiv de către fibre vagale colinergice, este clar că plexul mienteric, prezent între cele 2 straturi musculare ale acestui segment, nu are funcție motorie. Prezența fusurilor neuromusculare în mușchiul striat esofagian și producerea de descărcări în neuronii bipolari din ganglionul nodos — ganglionul sensorial al vagului —, consecutiv distensiei esofagiene, dovedesc că acest plex are funcție sensitivă (28).

Musculatura netedă din cele 2/3 distale ale esofagului

Musculatura netedă din cele 2/3 distale ale esofagului se comportă funcțional similar celei din 1/3 proximală, fiind relaxată în perioadele de repaus și contractîndu-se în timpul deglutiției. De altfel unda de contracție își păstrează caracteristicile în tot timpul cît străbate esofagul, acesta comportîndu-se, în pofida structurii sale diferite, ca o structură omogenă. Diferențele dintre segmentul cu musculatură striată și cel cu musculatură netedă se pot

face numai farmacologic, atropina blocînd răspunsul peristaltic la deglutiţie în segmentul cu musculatură netedă şi curara avînd acelaşi efect în segmentul cu musculatură striată (Fig. 28).

Această presiune ridicată dispare în timpul deglutiţiei, presiunea sfincterului egalizîndu-se cu cea intragastrică, pînă ce unda peristaltică a străbătut întreg corpul esofagian şi apoi revine la valorile de repaus. A-

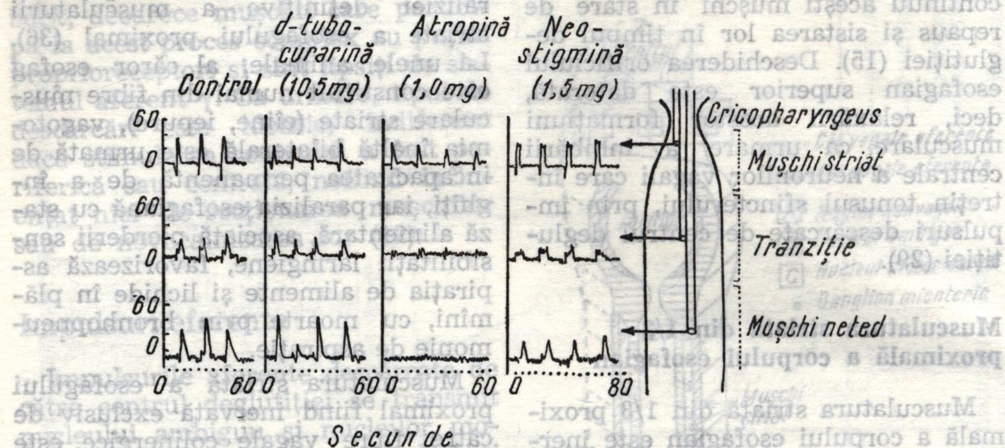


Fig. 28 — Segmente din înregistrări manometrice făcute în perioada de control şi după administrare de d-tubocurarină, atropină şi neostigmină. Amplitudinea undei peristaltice este diminuată de d-tubocurarină pe muşchiul striat, dar nu şi pe cel neted, în timp ce atropina aboleşte peristaltismul muşchiului neted, dar nu îl modifică pe cel al muşchiului striat. Neostigmina anulează ambele efecte (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

Sfincterul esofagian distal

Sfincterul esofagian distal, închis, în repaus, se deschide înaintea undei peristaltice esofagiene, pentru a lăsa bolul alimentar să pătrundă în stomac şi apoi se închide din nou (Fig. 22). Mecanismele închiderii şi deschiderii sfincterului distal, respectiv, ale tonusului şi relaxării sale, deşi au fost intensiv studiate, nu sînt încă complet lămurite. De altfel însăşi existenţa sfincterului a fost discutată, deoarece el nu poate fi delimitat anatomic. Cercetările manometrice au evidenţiat însă în ultimii cm ai esofagului o zonă de presiune bazală ridicată (la om cu 12—30 mm Hg superioară celei intraabdominale), care se opune refluxului conţinutului gastric în esofag. Aceste modificări sînt dovada existenţei unui sfincter funcţional la capătul distal al esofagului, închis în perioade de repaus ca urmare a unui tonus şi relaxat în timpul deglutiţiei, (fig. 29).

Controlul activităţii motorii a esofagului distal şi a sfincterului distal implică participarea a 3 tipuri de factori: miogenici, neurogenici şi hormonali.

Factorii miogenici

Factorii miogenetici, sînt similari cu cei ai muşchiului scheletic şi cardiac, cel puţin 3 proprietăţi miogenice contribuind la realizarea funcţiei motorii esofagiene şi anume:

1) presarcina-tensiunea pasivă exercitată de distensia muşchiului de către bolul alimentar;

2) postsarcina — rezistența contra căreia se contractă mușchiul, constituită de factori intraluminali și presiunile sfincteriană și intragastrică;

3) inotropismul, care reflectă factorii umorali și neurali ce acționează

care constituie, împreună cu fibre ale sistemului simpatic care mediază căile adrenergice, un plex strîns în jurul jumătății distale a esofagului, din care ies fibre care pătrund în plexurile intramurale, în special

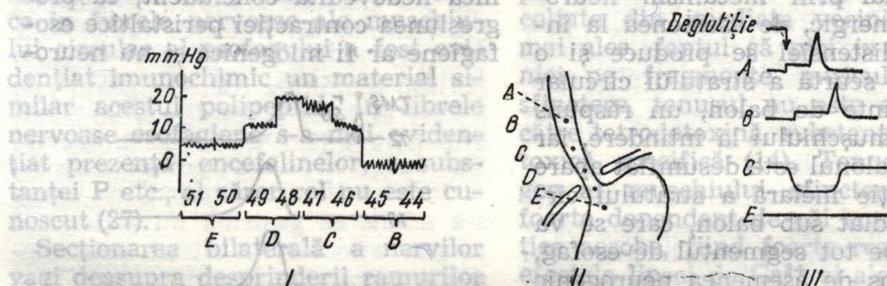


Fig. 29 — Caracteristicile sfincterului esofagian distal. I. Presiunea intraluminală înregistrată cu un cateter care este retras din stomac în esofag (numerele indică distanța în cm pînă la partea anterioară a nărilor corespunzătoare literelor din desenul II). Zona de presiune crescută dintre cm 49 și 46 separă esofagul de stomac. III. Zona de presiune ridicată ce se comportă ca un sfincter, relaxîndu-se la stimuli adecvați. A și B arată prima creștere simultană de presiune generată de trecerea bolului din faringe în esofag, urmată de unda peristaltică de contracție (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

pentru a augmenta contracția musculară.

Creșterea presarcinii (distensia) și/sau a postsarcinii (rezistența), pînă la un anumit punct, generează contracții mai puternice, dar dacă este depășită această limită se produce decompensarea. Astfel, împiedicarea mecanică a progresiunii bolului mărește postsarcina, impunînd esofagului o activitate mai puternică și apoi retenția esofagiană, care duce la dilatație și creșterea presarcinii, care accentuează decompensarea.

Factori neurogenici

Factorii neurogenici sînt reprezentați prin fibrele a 3 sisteme (colinergic, adrenergic și purinergic), a căror contribuție relativă este încă neelucidată.

Nervii vagi, care mediază căile colinergice și purinergice, dau fibre în peretele esofagian și se ramifică în plexul mienteric Auerbach. Acest plex conține un număr foarte redus de fibre adrenergice (2), situate mai ales în vecinătatea vaselor sanguine, restul fibrelor fiind colinergice și purinergice. Pericarionii neuronilor acestui plex, cu proprietăți funcționale și morfologice diferite, au fost încă insuficient studiați, unii reprezentînd corpul celular al fibrelor colinergice, dar ceilalți îndeplinind funcții încă neprecizate. S-a sugerat că multe din aceste celule ar face parte dintr-un sistem sensorial, deoarece esofagul conține mecanoreceptori cu adaptare lentă și rapidă care declanșează aferențe vagale. (28) În trecut s-a considerat că natura peristaltică a undei de contracție declanșată de deglutiție ar fi datorată mecanismelor de integrare din plexul mienteric. Reflexe locale (neinfluențate de centrii nervoși) au fost

studiate *in vitro* pe esofagul de opossum. Distensia unui segment de esofag distal cu ajutorul unui balon produce 3 răspunsuri: la începutul destinderii esofagul se scurtează, ca urmare a contracţiei stratului extern longitudinal prin mecanism neurogenic colinergic, de asemenea la începutul distensiei se produce şi o contracţie scurtă a stratului circular chiar înainte de balon, un răspuns direct al muşchiului la întindere, iar după ce balonul este desumflat apare o contracţie inelară a stratului circular imediat sub balon, care se va propaga pe tot segmentul de esofag, un răspuns de asemenea neurogenic realizat prin nervii motori, care transmit excitaţia numai stratului muscular circular (6).

Cercetări *in vitro* pe fragmente musculare, pe care se pot studia separat răspunsurile celor 2 straturi musculare, au precizat că stratul longitudinal are un singur tip de nervi motori excitatori, acţionînd prin receptorii muscarinici, iar stratul circular are de asemenea un singur tip de nervi, a căror excitare nu are nici un efect în timpul perioadei de excitare, dar la încetarea acesteia, după o anumită latenţă, produc o contracţie scurtă a muşchiului *(off-response)*, foarte sensibilă la tetrodotoxină, deci, de origine neurogenică, dar neafectată de diverşi antagonişti vegetativi. S-a sugerat că acest răspuns, „îndepărtat" ar fi intim corelat cu peristaltismul muşchiului neted, deoarece s-a demonstrat existenţa unui gradient al latenţei între sfîrşitul perioadei de stimulare nervoasă şi contracţia circulară „îndepărtată". Acest gradient de latenţă creşte de la 0,8 sec. la începutul segmentului de esofag, la 3 sec. în partea distală a acestuia (fig. 30). Probabil că acest gradient se datorează anumitor diferenţe între celulele musculare din partea mai proximală şi mai distală a segmentului esofagian. În acest sens s-a demonstrat un gradient al concentraţiei intracelulare a K^+ de-a lungul segmentului esofagian, a cărui bază nu este cunoscută. S-a emis chiar ipoteza, încă nedovedită concludent, că progresiunea contracţiei peristaltice esofagiene ar fi miogenică şi nu neuro-

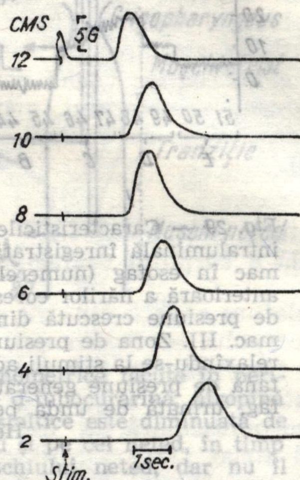


Fig. 30 — Gradientul latenţei răspunsului întîrziat al muşchiului neted esofagian de Opossum. Inele esofagiene recoltate la 2, 4, 6, 8, 10 şi 12 cm deasupra joncţiunii eso-gastrice. Stimulul este constituit din 5 impulsuri de 0,5 msec şi 10 Hz aplicate simultan tuturor celor 6 inele esofagiene, dintre care cel mai proximal conţine şi ceva fibre musculare striate, după cum reiese din scurta serie de secuse produsă ca răspuns la stimul, apoi toate inelele se contractă cu răspuns întîrziat (reprodusă după Christensen J. 1978).

genică şi ar fi datorată gradientului concentraţiei intracelulare a K^+, care scade de la capătul rostral spre cel distal. (40).

Nervii vagi se admite clasic că mediază peristaltismul corpului esofagian şi relaxarea sfincterului distal declanşată de deglutiţie, prin intermediul receptorilor muscarinici şi nicotinici ai ganglionilor mienterici (38), datorită eliberării de către fi-

brele postganglionare a unui mediator, a cărui natură este încă necunoscută. Cercetările *in vitro* au precizat că acest mediator este o substanță noncolinergică, nonadrenergică (42), poate ATP sau un derivat purinic înrudit (5), sau mai posibil VIP, deoarece în fibrele nervoase ale mușchiului circular al esofagului a fost evidențiat imunochimic un material similar acestui polipeptid. În fibrele nervoase esofagiene s-a mai evidențiat prezența encefalinelor, a substanței P etc., al căror rol nu este cunoscut (27).

Secționarea bilaterală a nervilor vagi deasupra desprinderii ramurilor esofagiene principale este urmată de paralizie esofagiană, care rămîne permanentă în segmentul proximal cu musculatură striată, în timp ce în segmentul distal cu musculatură netedă peristaltismul revine lent și deglutiția poate fi reluată (38).

Undele peristaltice primare, declanșate de deglutiție pe calea nervilor vagi, se propagă apoi sub controlul plexului mienteric și al mușchiului esofagian, în timp ce undele secundare, declanșate de distensia esofagului, sînt controlate de factori miogenici și de căile nervoase locale. Această opinie clasică pare însă că nu corespunde realității și, de aceea, denumirile de unde primare și secundare se recomandă a fi utilizate numai pentru a indica din ce loc a fost declanșat peristaltismul esofagian, deoarece, indiferent de modul de inițiere, în ambele situații sînt implicate atît căi neurale centrale cît și locale (3).

Stimularea sau secționarea nervilor vagi nu influențează presiunea sfincterului distal, dar drogurile colinergice și inhibitorii colinesterazei măresc presiunea și forța peristaltismului (35), iar anticolinergicele inhibează presiunea bazală sfincteriană și efectul excitator al gastrinei (24). Numeroase date experimentale demonstrează că tonusul sfincterului distal este de origine miogenică. Menționăm în special contracția tonică a micilor fragmente de mușchi recoltate din zona sfincteriană, tonus pe care nu îl au și fragmentele recoltate din imediata vecinătate și, mai ales, faptul că nici *in vivo*- și nici pe fragmente musculare din sfinctere, tonusul nu este abolit de către tetrodotoxină, substanță neurotoxică specifică (14). Tonusul miogen al mușchiului sfincterian este foarte dependent de căi energogenetice aerobe, fiind foarte rezistent la efectele lipsei de Ca^{2+} și ale excesului de Mg^{2+}.

În opoziție cu aceste date, s-a constatat că la om vagotomia chirurgicală sau medicamentoasă provoacă reflux gastro-esofagian și esofagită, verificate endoscopic și histologic, dovedind că și fibrele colinergice excitatoare dețin un rol în controlul tonusului sfincterian.

Relaxarea sfincteriană în timpul deglutiției este însă neurogenă, dar nu se cunosc transmițătorii neurohormonali ai procesului inhibitor. Nervii inhibitori nu sînt fatigabili, acțiunea lor inhibitoare nu diminuează prin stimularea frecventă repetată și nici nu se exacerbează prin repaus — continuînd să acționeze și la concentrații ale Ca^{2+} și Mg^{2+} în lichidul extracelular la care încetează obișnuit transmiterea neurohormonală. Acești nervi sînt intim conectați cu centrul deglutiției, conexiunile fiind vagale și cuprinzînd o sinapsă colinergică, ce utilizează receptori atît muscarinici cît și nicotinici (7).

Sistemul adrenergic nu influențează, conform concepției clasice, funcția esofagiană în sens opus celui colinergic, nu inițiază peristaltismul și nici nu produce relaxarea sfincterului distal, ci doar modulează aceste

efecte. Receptorii α-adrenergici sînt stimulatori ai peristaltismului și ai presiunii sfincteriene, iar β-receptorii sînt inhibitori. Ca urmare, efectul stimulării adrenergice va depinde de numărul, distribuția și sensibilitatea acestor tipuri de receptori. Denervarea adrenergică totală prin 6-hidroxidopamină nu influențează peristaltismul esofagian și nici relaxarea sfincterului distal și diminuează numai cu 20% presiunea bazală sfincteriană (10).

Mișcarea peristaltică adecuată față de proprietățile bolului alimentar este rezultatul cooperării inervației extrinseci și intrinseci, în esofagul proximal cu musculatură striată importanța majoră fiind deținută de inervația vagală, care declanșează contracțiile și asigură progresiunea lor conform programului centrului deglutiției, iar inervația intrinsecă modulează și coordonează această activitate, în timp ce în esofagul distal cu musculatură netedă inervația vagală amorsează doar contracțiile, a căror propagare regulată este asigurată de inervația intrinsecă (12).

Factorii umorali

Factorii umorali și în special hormonii gastro-intestinali dețin roluri importante în controlul motricității esofagiene și al sfincterului distal.

Gastrina

Gastrina a fost primul și cel mai investigat dintre acești hormoni. Administrarea de gastrină I și de pentagastrină mărește presiunea sfincterului distal, iar *in vitro* fragmentele de mușchi din sfincterul distal sînt mult mai sensibile la gastrină decît fragmentele musculare recoltate din vecinătate. De asemenea inactivarea gastrinei prin seruri imunospecifice reduce presiunea bazală a sfincterului distal, iar cercetările efectuate la om au arătat că aciditatea gastrică scade presiunea sfincteriană, în timp ce alcalinizarea gastrică exercită efecte inverse, aceste modificări fiind atribuite diminuării și, respectiv, creșterii descărcărilor de gastrină (a se vedea „Gastrina"). Deoarece atropina antagonizează efectele gastrinei, s-a afirmat că efectele gastrinei asupra sfincterului esofagian s-ar exercita prin eliberarea de acetilcolină, ipoteză care nu a fost verificată ulterior, de aceea s-a admis că gastrina nu acționează asupra sfincterului distal prin mediație neurală, ci prin stimularea unor receptori situați pe celulele musculare. Rolul gastrinei în reglarea tonusului sfincterului distal a început să fie pus la îndoială cînd s-a constatat că modificările tonusului sfincterian, consecutive variațiilor pH-ului gastric, nu se corelează cu nivelurile gastrinemiei, iar administrarea de seruri antigastrină nu provoacă modificări ale presiunii bazale sfincteriene sau ale răspunsului sfincterian la gastrină. Apoi s-a demonstrat că perfuzia de gastrină în doze de la 0,004 la 12 μg/Kg/h la oameni normali, deși produce o secreție acidă maximală, nu mărește presiunea sfincterului distal (11), iar instilarea intragastrică de proteine, care de asemenea mărește nivelul gastrinemiei, nu se corelează cu presiunea sfincterului distal (16), ceea ce sugerează intervenția altor factori hormonali sau neurali în creșterea presiunii sfincteriene postprandiale. Aceste rezultate contradictorii au făcut ca în prezent rolul gastrinei în reglarea activității esofagiene și sfincteriene să fie neclar, gastrina, chiar dacă deține un rol, nu este factorul major, influențele dominante fiind exercitate de alți factori neurali sau hormonali.

Motilina

Motilina, un polipeptid secretat de celulele mucoasei duodenului şi jejunului, în doze foarte mici produce modificări fazice ale presiunii sfincterului esofagian distal, efect antagonizat de atropină asociată cu hexametoniu. Probabil că motilina acţionează asupra neuronilor colinergici preganglionari stimulînd descărcarea de acetilcolină, care, la rîndul ei, excită neuronii colinergici care controlează fibrele circulare ale sfincterului (41).

Colecistokinina

Colecistokinina, un alt polipeptid descărcat din partea proximală a intestinului subţire ca răspuns la lipide, aminoacizi şi acidifiere, diminuează presiunea sfincterului esofagian distal, prin acţiunea asupra unor receptori celulari identici cu cei ai gastrinei (CCK are o structură carboxil terminală identică cu cea a gastrinei). Grăsimile antagonizează creşterea presiunii sfincteriene ca răspuns la un prînz proteic, precum şi pe cea determinată de pentagastrină, ceea ce sugerează intervenţia unui mecanism competitiv, CCK ocupînd receptorii comuni cu gastrina împiedică efectul stimulator al acesteia (32).

Secretina

Secretina, un polipeptid eliberat din partea proximală a intestinului subţire ca răspuns la acidifiere, administrată la om în doze care produc un răspuns pancreatic maxim (1,0 u/kg), sau eliberată prin acidifierea duodenului, nu are nici un efect asupra tonusului bazal sfincterian, dar antagonizează competitiv efectele gastrinei, prin efect direct asupra celulelor muşchiului circular al sfincterului (25).

Glucagonul

Glucagonul, hormon cu asemănări structurale cu secreţina, injectat la om diminuează puternic presiunea sfincteriană şi antagonizează efectele pentagastrinei, dar nu are nici un efect asupra amplitudinii peristaltismului esofagian. În schimb, glucagonul endogen are doar un efect redus asupra presiunii bazale a sfincterului esofagian (20).

Estrogenii

Estrogenii şi progesteronul s-a presupus că influenţează presiunea sfincterului esofagian distal, deoarece în timpul sarcinii pirosisul este obişnuit. Prin cercetări efectuate la femei care iau secvenţial contraceptive, s-a constatat că estrogenul (etinilestradiolul) nu are nici un efect asupra presiunii sfincteriene, în timp ce agentul progestativ (dimetisteronul), adăugat etinilestradiodului, diminuează semnificativ presiunea sfincteriană.

Prostaglandinele

Prostaglandinele, hormoni celulari ubicvitari, afectează atît secreţia cît şi motilitatea tractului digestiv. Administrarea de $PGF_{2\alpha}$ produce creşterea presiunii sfincterului, iar PGE_1, PGE_2 şi PGA_2 exercită efecte antagoniste, prostaglandinele din grupul E fiind inhibitori mai puternici decît PGA_2 (34). Rolul prostaglandinelor în controlul sfincterului esofagian distal nu este încă lămurit.

Histamina

Histamina, acţionînd asupra receptorilor H_2, influenţează, în afară de secreţia gastrică şi frecvenţa cardiacă, şi presiunea sfincterului esofagian distal, provocînd creşterea ei,

efect abolit de cimetidină, un agent blocant al receptorilor H_2. Nu se cunoaşte încă rolul histaminei în reglarea presiunii sfincterului esofagian distal.

Din datele menţionate reiese că influenţa polipeptidelor eliberate local şi a altor hormoni locali este probabil foarte importantă, dar semnificaţia ei rămîne încă neelucidată (27).

În concluzie deglutiţia apare ca o succesiune de activităţi motorii coordonate în timp şi în spaţiu de un centru bulbar, a cărui activitate este declanşată de stimuli periferici (deglutiţia reflexă) sau de impulsuri corticale (deglutiţia comandată). Acestei coordonări centrale a activităţii motorii i se adaugă o ajustare prin circuite reflexe cu punct de plecare periferic şi poate şi un centrul cortical. Musculatura netedă a esofagului suferă de asemenea multiple şi complexe influenţe din partea hormonilor gastro-intestinali.

FIZIOPATOLOGIA DEGLUTIȚIEI

Procesul deglutiției poate fi tulburat în diverse afecțiuni care lezează organe periferice ce participă la deglutiție (mușchi, nervi etc.), sau centrii bulbari ai deglutiției și/sau formațiunile nervoase supraetajate care coordonează activitatea acestor centri. Manifestările clinice ale acestor afecțiuni constau în dificultate în deglutiție (disfagie), durere (odinofagie, pirozis, durere spontană) și regurgitații, expulzia pe gură a hranei sau a altor materiale de deasupra sfincterului esofagian distal, deși, frecvent materialele regurgitate pot avea origini într-un reflux gastric. Intensitatea manifestărilor clinice poate merge de la simplul disconfort la deglutiție, uneori tranzitor, pînă la imposibilitatea (paralizia) deglutiției.

Tulburările etapei buco-faringiene a deglutiției

Etapa buco-faringiană poate fi tulburată ca urmare a incapacității transferului bolului alimentar din gură în faringe și/sau din faringe în esofag, a contracției inadecuate oro-faringiene sau a malfuncției sfincterului esofagian proximal (cricofaringian) și se manifestă prin disfagie la introducerea materialelor în gură, sau mai frecvent la 1—2 sec de la încercarea de a înghiți.

Etapa bucală a deglutiției

Etapa bucală a deglutiției poate fi tulburată de numeroase afecțiuni buco-linguale. Lezările inflamatorii dureroase acute sau subacute reprezintă cauzele cele mai frecvente ale disfagiei buco-faringiene: abcese dentare, glosite, tbc sau lues lingual, angine, amigdalite, abcese periamigdaliene etc. Neoplasmele linguale pot produce grave tulburări ale deglutiției prin limitarea motilității limbii, sau prin blocaj mecanic. Anomaliile congenitale ale limbii și mai ales ale palatului dur („gura de lup" palatoschisis etc.), precum și leziunile palatinale distructive luetice sau neoplazice, provoacă dificultăți în inițierea deglutiției și uneori refluări nazale. Afecțiunile musculaturii masticatorii, caracterizate prin trismus de origine odontogenă, tetanică, rahitică sau histerică, sau slăbirea forței de contracție (miotonie distrofică, polimiozită, dermatomiozită), sau tulburările transmiterii impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare (miastenia gravă) pot determina grave alterări ale deglutiției. Alteori tulburările deglutiției sînt consecința scăderii profunde a secreției salivare (a se vedea „Hipo- și asialiile"). Leziunile periferice sau

centrale ale unor nervi cranieni care coordonează deglutiţia pot de asemenea tulbura procesul (leziuni de origine traumatică, luetică sau neoplazică ale nervilor V, VII, IX şi X).

Leziunile acute ale istmului orofaringian (postcaustice) sau consecinţele lor tardive (stenoze) pot provoca dificultăţi în evacuarea bolului alimentar din gură în faringe. Cele mai grave tulburări le produce paralizia vălului palatin de cauză nevrotică sau centrală (postdifterică, variolică, paralizie bulbară, ramolismente, abcese sau tumori bulbare etc), deoarece în aceste condiţii alimentele refluează în cavităţile nazale.

Etapa faringiană a deglutiţiei

Etapa faringiană a deglutiţiei poate fi tulburată prin diverse cauze, cele mai frecvente fiind inflamaţiile acute faringiene. Corpii străini, stenozele cicatriceale, abcesele reci retrofaringiene din spondilitele cervicale tuberculoase, tumorile benigne sau maligne ale faringelui pot jena deglutiţia mecanic, prin însăşi prezenţa lor. Leziunile nervoase centrale pot diminua forţa de contracţie a constrictorului faringian, astfel devenind imposibilă iniţierea unei contracţii peristaltice care să evacueze conţinutul faringian în esofag (accidentele cerebrovasculare, parkinsonismul, siringomielia şi poliomielita bulbară, scleroza laterală amiotrofică etc.) (1). În aceste condiţii nici vălul palatin nu se mai poate ridica normal şi ca urmare lichidele înghiţite refluează pe nas. Anomaliile laringiene nu împiedică de obicei închiderea glotei, aceasta fiind închisă prin contracţia muşchilor adductori, în schimb, abolirea reflexelor de apărare laringiene, prin scăderea excitabilităţii nervilor sau a centrilor nervoşi (afecţiuni ale sistemului nervos, narcoză, intoxicaţii cu barbiturice sau cu morfină, come uremice, hepatice, diabetice etc.), permite pătrunderea în căile respiratorii a unor fragmente alimentare cu consecinţe severe. Mobilizarea laringelui în timpul deglutiţiei este esenţială pentru desfăşurarea normală a timpului faringian şi de aceea procesele patologice care imobilizează laringele, împiedicînd ascensiunea lui sub baza limbii în timpul cît bolul alimentar străbate laringele, pot provoca grave alterări ale procesului deglutiţiei (carcinoame laringiene sau tiroidiene, infecţii cronice-lues, tuberculoză etc.).

Disfuncţia sfincterului superior al esofagului

Disfuncţia sfincterului superior al esofagului acalazia cricofaringiană) constă într-o lipsă de coordonare între contracţia constrictorului faringian şi relaxarea sfincterului, acesta relaxîndu-se dinainte ca faringele să se fi contractat maximal, ceea ce are ca urmare imposibilitatea pătrunderii bolului alimentar în esofag, determinînd senzaţie de înec şi tuse, astfel fiind favorizată aspiraţia de particule alimentare în căile respiratorii. Această disfuncţie faringo-esofagiană a fost observată în accidente vasculare cerebrale, leziuni periferice ale nervului vag, sindromul pseudobulbar, poliomielită, miotonie, miastenie (1), dermatomiozite, sindromul oculo-faringian, miozita muşchiului cricofaringian etc. Aceleaşi manifestări clinice, datorate hipertoniei sfincterului cricofaringian, au fost descrise la nevro-

tici („globus histericus"). Unii autori consideră că disfuncţia cricofaringiană este răspunzătoare pentru dezvoltarea diverticulilor Zenker, situaţi pe peretele posterior al faringeluî, deasupra orificiului esofagian superior (a se vedea „Diverticulii esofagieni").

Tulburările etapei esofagiene a deglutiţiei

Etapa esofagiană a deglutiţiei, care are rolul de a transporta prin unde peristaltice bolul alimentar din faringe pînă în stomac, poate fi tulburată fie de afecţiuni esofagiene sau mediastinale, care obstruează sau comprimă lumenul esofagian, fie de afecţiuni esofagiene sau de boli sistemice cu afectare esofagiană, care alterează peristaltismul esofagian şi/sau corelaţiile funcţionale esofago-sfincteriene. În toate aceste condiţii vor apare manifestări subiective şi obiective ale tulburării progresiunii lobului alimentar de-a lungul esofagului.

Disfuncţiile esofagiene de cauză mecanică

Disfuncţiile esofagiene de cauză mecanică, cele mai frecvente în practică, sînt consecinţa unor afecţiuni care diminuează sau chiar obstruează total lumenul esofagian, îngreuiînd sau chiar oprind tranzitul esofagian. Dintre cauzele endocavitare care produc disfuncţii mecanice esofagiene menţionăm: corpii străini înghiţiţi, cauză frecventă în special la copii, stricturile esofagiene de diverse cauze (caustice, traumatice, inflamatorii, postoperatorii, postiradiere etc.), tumorile benigne dezvoltate în lumen (granulom, papilom, adenom, polipi solitari sau multipli etc.) sau intramural (chisturi, leiomioame, fibromioame, neurinoame etc.) şi tumorile maligne infiltrante, ulcerovegetante sau polipoide (epitelioame malpighiene spinocelulare în 2/3 proximală ale esofagului şi adenocarcinoame în 1/3 distală (fig. 32).

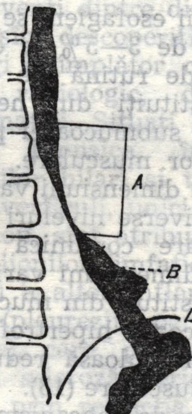


Fig. 31 — Esofagită caustică (schemă după radiografie). *A* — zonă de stenoză progresivă, *B* — stomacul în torace, *C* — diafragmul, *D* — stomacul stenozat neregulat este interesat de asemenea în procesul cicatriceal (reprodusă după Fouet P., 1974).

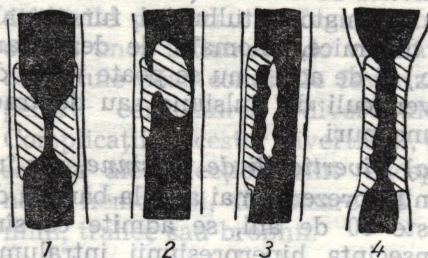


Fig. 32 — Formele macroscopice ale cancerului esofagian şi imaginile lor radiologice. 1. Forma infiltrantă — stenoză circulară, cel mai adesea neregulată; 2. Forma vegetantă — lacună cu contururi mai mult sau mai puţin regulate. 3 şi 4. Forma ulcerovegetantă cea mai frecventă (3) necirculară — imagine în menisc (4) circulară — stenoză foarte neregulată pînă la obstrucţie completă (reprodusă după Fouet P., 1974).

Dintre cauzele paraesofagiene care tulbură funcţia esofagului prin compresiune externă menţionăm: anevrismele aortei toracice, guşile plonjante, tumorile benigne şi maligne mediastinale şi diverticulii esofagieni.

Diverticulii esofagieni

Diverticulii esofagieni se găsesc cu o frecvenţă de 3—5 % la examenele radiologice de rutină ale esofagului şi sînt constituiţi din hernieri ale mucoasei şi submucoasei prin breşe ale straturilor musculare. Au forma unor saci de dimensiuni variate, suspendaţi la diverse niveluri ale esofagului, cu care comunică printr-un orificiu de dimensiuni variate, şi au peretele constituit din mucoasă atrofică, submucoasă hipertrofiată şi fibroasă şi musculoasă redusă la cîteva fibre musculare (13).

În funcţie de mecanismul lor de formare, diverticulii se împart obişnuit în 2 mari grupe: de pulsiune şi de tracţiune. Deşi această clasificare este clasică, trebuie precizat că de cele mai multe ori factorii etiopatogenetici se intrică (factori mecanici şi inflamatori, tulburări funcţionale şi dinamice, anomalii de dezvoltare etc.) şi de aceea nu se poate vorbi de diverticuli de pulsiune sau de tracţiune puri.

a) Diverticulii de pulsiune, rar întîlniţi, prezenţi mai ales la bărbaţi de peste 60 de ani, se admite că sînt consecinţa hiperpresiunii intraluminale consecutivă contractilităţii peristaltice crescute, care, similar procesului de constituire al unei hernii de forţă, împinge mucoasa prin punctele slabe ale musculoasei. Sediul de predilecţie al acestor diverticuli este la nivelul încrucişării esofagului cu bronhia stîngă (diverticuli epibronşici), sau imediat deasupra diafragmului (diverticuli epifrenici), deci, în vecinătatea celor 2 sfinctere ale esofagului, ceea ce sugerează că în producerea lor intervin şi tulburări ale dinamicii sfincteriene. În acelaşi sens pledează şi asocierea frecventă a acestor diverticuli cu afecţiuni esofagiene care tulbură funcţia sfincteriană (acalazie, hernie hiatală, diskinezii) (13).

— Diverticulul faringo-esofagian (Zenker) se dezvoltă pe peretele posterior al hipofaringelui, la joncţiunea faringo-esofagiană, imediat deasupra gurii esofagului, de fapt fiind un diverticul faringian (fig. 33). Formarea diverticulului Zenker este consecinţa unei neconcordări funcţionale faringo-esofagiene în momentul ajungerii bolului alimentar la acest nivel, în sensul întîrzierii deschiderii gurii esofagiene atunci cînd musculatura faringiană este contractată maximal. Se crează astfel o hi-

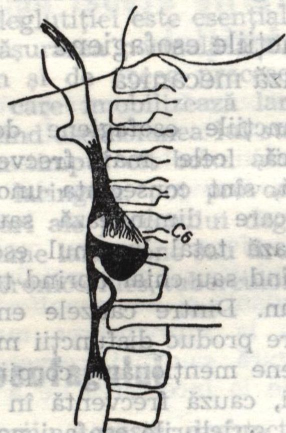


Fig. 33 — Diverticul Zenker (schemă după radiografie) (reprodusă după Fouet P., 1974).

perpresiune intraluminală, care, în condiţiile unor factori favorizanţi (predispoziţie, atrofie senilă etc.), forţează peretele muscular faringian şi constituie începutul dezvoltării diverticulului. Evoluţia diverticulului este lentă dar progresivă, la început

asimptomatică, iar în stadii tardive, cînd a atins dimensiuni mari, diverticulul produce compresiuni puternice esofagiene şi disfagie, senzaţie de sufocare, de oprire a progresiunii bolului alimentar. Stagnarea alimentelor în diverticul explică regurgitarea unor alimente nedigerate ingerate cu 2—3 zile înainte, mirosul fetid al acestora, inflamaţiile diverticulare şi bronchopneumoniile de deglutiţie prin reflux nocturn în căile respiratorii. Diverticulii mari, dezvoltaţi înapoia esofagului apoi în jos spre mediastin sau la stînga, pot comprima o serie de organe din vecinătate, provocînd diverse simptome printre care: răguşeală (compresiunea nervului recurent), nevralgii brahiale, cefalee şi congestie cerebrală (compresiunea venelor gîtului), hipersalivaţie şi tulburări oculopapilare (comprimarea simpaticului), ameţeli, stări lipotimice etc. (13).

— Diverticulul epifrenic, situat pe ultimii 8 cm ai esofagului deasupra diafragmului, se face la nivelul unui punct slab congenital sau dobîndit



Fig. 34 — Diverticul epifrenic (schemă după radiografie) (reprodusă după Fouet P., 1974).

al musculaturii peretelui esofagian, în condiţiile unei incoordonări esofago-sfincteriene (acalazie, hernie hiatală etc.) (fig. 34). Multă vreme ignorat fiind asimptomatic, acest diverticul se manifestă cînd a atins dimensiuni mai mari prin: disfagie mai mult sau mai puţin intensă, uneori paradoxală, vărsături alimentare, senzaţie de plenitudine, oprirea bolului alimentar, tuse, sughiţ, tendinţă la lipotimii. Diverticulul este infectat constant din cauza stazei, iar infecţia poate difuza provocînd peridiverticulite.

b) *Diverticulii de tracţiune*, cei mai frecvenţi dintre diverticulii esofagieni, sînt descoperiţi, de cele mai multe ori întîmplător, cu ocazia unui examen radiologic, deoarece sînt asimptomatici. Situaţi la nivelul bifurcaţiei bronşice, în apropierea ganglionilor hilari şi traheobronşici, aceşti diverticuli, unici, mici, în formă de con, sînt atribuiţi inflamaţiilor ganglionilor limfatici din vecinătate, sau a altor inflamaţii periesofagiene (pleurezii, pericardite, mediastinite), care produc în timpul evoluţiei scleroză periesofagiană iar, ulterior, prin retracţia ţesutului cicatriceal, exercită tracţiuni asupra peretelui esofagian, producînd sacul diverticular. Probabil însă că şi în cazul acestor diverticuli, factorul patogenetic principal este tot presiunea crescută intraluminală, iar modificările peretelui esofagian, consecutive unor inflamaţii de vecinătate, constituie doar condiţiile favorizante pentru constituirea diverticulului. Complicaţiile acestor diverticuli, consecinţe ale infecţiei, sînt excepţionale; hemoragii, fistulizare în plămîni, trahee sau bronhii.

Disfuncţiile esofagiene de cauză dinamică

Disfuncţiile esofagiene de cauză dinamică, mai rar întîlnite în practică comparativ cu precedentele, se datorează tulburării peristaltismului esofagian şi/sau a corelaţiilor fizio-

logice dintre peristaltica și dinamica sfincteriană. Funcția motorie a esofagului constă din unde peristaltice, cu secvență ordonată de propagare și amplitudine normală, care, declanșate de deglutiție și/sau de distensia corpului esofagian, transportă bolul alimentar aboral pînă la nivelul sfincterului esofagian distal, care se deschide înaintea undei de contracție, permițînd intrarea bolului în stomac. Coordonarea peristaltismului corpului esofagian, cu variațiile de tonus ale sfincterelor esofagiene proximal și distal, se realizează prin mecanisme complexe neurale și umorale.

Dinamica esofagiană normală poate fi dereglată de către diverse cauze, unele afectînd primar esofagul, iar altele provocînd boli mai generale în cadrul cărora există și tulburări ale motilității esofagiene. Uneori este afectat peristaltismul esofagian intermitent sau permanent, putînd chiar dispărea complet sau doar pe anumite segmente, în special pe cele distale. În aceste condiții deglutiția sau distensia esofagiană declanșează contracții nonprogresive pe un segment lung, sau contracții care se propagă doar pe distanțe limitate aboral sau oral, sau contracții segmentare dezorganizate. Alteori o singură deglutiție declanșează contracții esofagiene multiple. Diskineziile corpului esofagian se pot însoți și de tulburări ale funcționalității sfincterului distal, dar uneori tulburările dinamicii sfincteriene evoluează ca entități clinice distincte.

Tulburările peristaltismului esofagian, absența contracțiilor normale și înlocuirea lor cu contracții slabe, nonprogresive, precum și tulburările relaxării celor 2 sfinctere esofagiene provoacă alterări ale progresiunii bolului alimentar.

Tulburările primare ale motilității esofagiene

Tulburările primare ale motilității esofagiene sînt acalazia și spasmul difuz, descrise obișnuit ca entități distincte, deoarece în formele tipice pot fi diferențiate cu ușurință pe baza criteriilor clinice, radiologice și manometrice. Dar existența unor forme intermediare și tranziția de la spasmul difuz la acalazie și invers, au făcut ca mulți autori să le considere doar ca variante ale unei boli unice.

Acalazia esofagiană (cardiospasmul sau megaesofagul idiopatic) este o boală cu etiologie necunoscută, cu frecvența de 1/100 000, care poate apare la orice vîrstă, dar este mult mai rară la copii. Afecțiunea constă în dilatația mai mult sau mai puțin importantă a corpului esofagian (megaesofag), deasupra unui segment terminal efilat (cardiospasm).

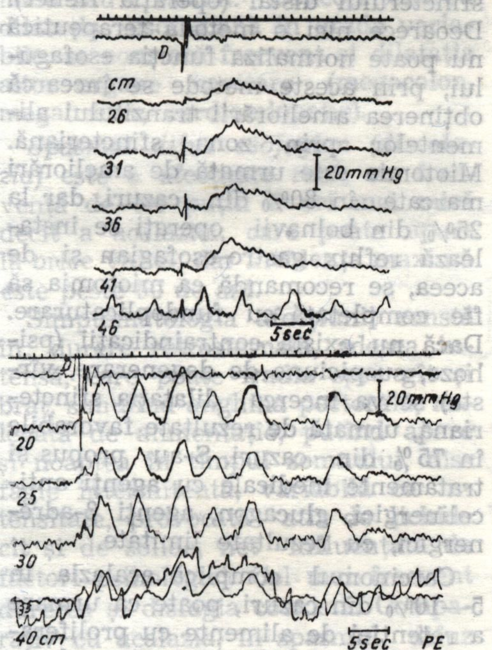
Acalazia este caracterizată prin 3 tulburări ale dinamicii esofagiene: absența peristaltismului de-a lungul întregului esofag și prezența de unde terțiare cu amplitudine mică sau înaltă, relaxarea incompletă a sfincterului distal (doar aproximativ 30% din normal), creînd dificultăți în evacuarea bolului alimentar și creșterea presiunii sfincteriene în repaus pînă la 50 mm Hg (normal 20 mm Hg).

Simptomatologia acalaziei — consecință a tulburărilor menționate — constă din: disfagie, uneori aproape totală, alteori minimă sau chiar absentă, intermitentă, capricioasă, prezentă atît pentru lichide cît și pentru solide (ceea ce o diferențiază de stenozele organice), regurgitații prandiale sau postprandiale, la început alimentele ingerate recent, mai tîrziu alimente ingerate cu 2—3

zile înainte, cu miros fetid, însoţite de un lichid acru, greţos, dureri retrosternale necorelate cu alimentaţia, apărînd noaptea, uneori cu iradieri spre gît sau spate, iar mai tîrziu tuse nocturnă chintoasă sau complicaţii bronhopulmonare consecutive aspiraţiei în căile aerifere de resturi alimentare, pierdere în greutate condiţionată de gravitatea disfagiei.

Examenele radiologice arată că substanţa de contrast se opreşte în partea superioară a esofagului, în clinostatism fiind mişcată înainte şi înapoi de către undele terţiare nonperistaltice, iar în ortostatism parte din bariu trece în stomac, printr-un orificiu incomplet dilatat, datorită gravitaţiei. Calibrul esofagian, la început normal, se strîmtează progresiv în segmentul terminal (1—3 cm), iar mai tîrziu porţiunea mijlocie a esofagului se dilată, se alungeşte, devine cudată, contracţiile cu amplitudine redusă au tendinţă să dispară, se instalează stază esofagiană.

Examenele manometrice în cazuri tipice arată: aperistaltism, vîrfuri presionale debutînd imediat după deglutiţie, crescînd şi descrescînd mai lent, prezente pe întreg esofagul, relaxare deficitară a sfincterului esofagian distal, multe deglutiţii nefiind urmate de relaxări, iar dacă totuşi se produc, relaxările sînt incomplete şi de scurtă durată, presiunea sfincteriană normală sau crescută, presiuni bazale înalte la nivelul corpului esofagian din cauza stazei. (fig. 35).



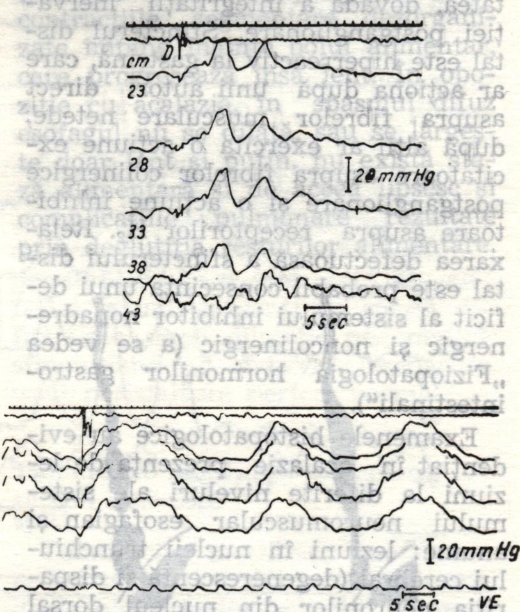


Fig. 35 — Aspecte diverse ale motilităţii esofagiene în acalazie. a şi b — acalazie tipică; c şi d — acalazie puternică (reprodusă după Vantrappen G. şi Hollemans J., 1978).

Drogurile colinergice (mecholyl= acetil-β-methacolină) produc la cîteva minute după injectare un răspuns motor esofagian foarte intens, uneori chiar dureros, esofagul răspun-

zînd la doze mici prin contracții submaximale. (1).

Porțiunea dilatată a esofagului răspunde deci la agentul colinergic ca un țesut denervat, conform legii Cannon, devenind hipersensibilă la agentul neurotransmițător specific (acetilcolină), din cauza lipsei colinesterazei, consecință a deficitului ganglionar. De aceea, fibrele musculare devenite hipersensibile se vor contracta puternic de cîte ori sînt activate fibrele preganglionare care se termină în peretele esofagian (deglutiție). În schimb, segmentul distal esofagian își menține reactivitatea, dovadă a integrității inervației postganglionare. Sfincterul distal este hiperreactiv la gastrină, care ar acționa după unii autori direct asupra fibrelor musculare netede, după alții ar exercita o acțiune excitatoare asupra fibrelor colinergice postganglionare și o acțiune inhibitoare asupra receptorilor H_2. Relaxarea defectuoasă a sfincterului distal este probabil consecința unui deficit al sistemului inhibitor nonadrenergic și noncolinergic (a se vedea „Fiziopatologia hormonilor gastrointestinali").

Examenele histopatologice au evidențiat în acalazie prezența de leziuni la diferite niveluri ale sistemului neuromuscular esofagian și anume: leziuni în nucleii trunchiului cerebral (degenerescență și dispariția neuronilor din nucleul dorsal al vagului și din partea caudală a nucleului ambiguu), leziuni ale fibrelor vagale (degenerescență walleriană, fragmentarea și dispersia neurofibrilelor, discontinuități ale tecii Schwann, rupturi mielinice), leziuni ale ganglionilor plexului intramural (infiltrații cu celule mononucleate, dispariția celulelor argirofile și apariția argirofiliei la nivelul neuronilor restanți, înlocuirea neuronilor lezați cu țesut cicatriceal) și leziuni ale fibrelor musculare netede (autoliză celulară, detașarea microfilamentelor de pe suprafața membranei celulare, hipertrofia fibrelor circulare în partea dilatată a esofagului și atrofie prin denervare). Aceste leziuni întinse, care nu s-a precizat încă unde debutează, au fost atribuite fie unui virus neurotrop (herpetic?), care ar ataca selectiv neuronii nucleului vagal și apoi s-ar extinde de-a lungul axonilor vagului, fie unui mecanism autoimun.

Tratamentul acalaziei constă în dilatația pneumatică sau miotomia sfincterului distal (operația Heller). Deoarece nici o metodă terapeutică nu poate normaliza funcția esofagului, prin aceste metode se încearcă obținerea ameliorării tranzitului alimentelor prin zona sfincteriană. Miotomia este urmată de ameliorări marcate în 80% din cazuri, dar la 25% din bolnavii operați se instalează reflux gastro-esofagian și, de aceea, se recomandă ca miotomia să fie completată cu fundoplicaturare. Dacă nu există contraindicații (psihoze, suspiciune de degenerare, vîrsta) se va încerca dilatația sfincteriană, urmată de rezultate favorabile în 75% din cazuri. S-au propus și tratamente medicale cu agenți anticolinergici, glucagon, agenți β-adrenergici, cu rezultate limitate.

Carcinomul complică acalazia în 5—10% din cazuri, poate ca urmare a retenției de alimente cu proliferare bacteriană. Alteori însă, acalazia este consecința unei tumori a joncțiunii gastro-esofagiene, de cele mai multe ori a unui adenocarcinom. Dar acalazia mai poate surveni și în cazul unor cancere pancreatice, bronșice sau gastrice, precum și în limfoame ale esofagului inferior, manifestările clinice fiind identice cu cele ale acalaziei primare și cedînd după extirparea tumorii sau iradierea

limfomului. În aceste cazuri acalazia este rezultatul, fie al obstrucției funcționale a joncțiunii gastro-esofagiene, fie al invadării plexurilor mienterice.

Acalazia există și în boala Chagas provocată de un protozoar (*Trypanosoma cruzi*), care se localizează cu predilecție în ganglionii mienterici esofagieni și intestinali, pe care îi distruge prin neurotoxine sau prin efect inflamator. Ca urmare, se instalează tulburări ale motilității esofagiene, identice cu cele din acalazia primară, dar cu diferența că presiunea sfincterului distal este normală sau crescută. Concomitent cu dilatația esofagiană în grade variabile, se constată frecvent și dilatația altor organe cavitare (megacolon, megaureter, cardiomiopatie).

Spasmul difuz esofagian (discalazia) este o afecțiune rară, cu frecvență de cel puțin 5 ori mai mică decît a acalaziei, care poate apare la orice vîrstă, dar incidența maximă este peste 50 de ani.

Simptomatologia afecțiunii constă în: durere retrosternală, adesea intensă, care poate iradia spre gît și braț, simulînd anghina pectorală, nelegată de alimentație, putînd apare și noaptea în timpul somnului, disfagie intermitentă, variabilă ca intensitate, provocată atît de lichide cît și de solide, net influențată de factori psihologici. Cel mai frecvent durerea și disfagia coexistă. Comparativ cu acalazia, în spasmul difuz durerea este mai intensă, disfagia mai slabă și starea generală mai puțin alterată. Deoarece spasmul difuz esofagian poate fi prezent și asimptomatic, diagnosticul său necesită atît examene clinice cît și manometrice și radiologice.

Examenele radiologice obișnuite pot fi negative, de aceea adesea este necesar a se recurge la tehnici speciale de examinare. În cazuri tipice deglutiția declanșează în jumătatea superioară a esofagului contracții anormale, care uneori apar sub forma unor ondulații fine ale conturului esofagian, alte ori apar contracții „în tirbușon", profunde, asimetrice, separate de proeminențe care seamănă cu diverticulii, mai rar se produce o contracție strînsă a esofagului pe o lungime de cîțiva cm. Frecvent, la pacienții cu spasm difuz simptomatic se constată o îngustare ușoară, difuză, a 1/2—2/3 distale ale esofagului cu dilatația ușoară a segmentului proximal (fig. 36). Contracțiile simultane nonprogresive sau contracțiile segmentare dezorganizate împing înainte bolul alimentar, care progresează însă lent. În opoziție cu acalazia, în spasmul difuz esofagul nu se dilată, sau se lărgește doar lent și puțin, nu există stază alimentară și de aceea lipsesc și complicațiile pulmonare rezultate prin deglutiția resturilor alimentare.



Fig. 36 — Spasme etajate esofagiene (schemă după radiografie) (reprodusă după Fouet P., 1974).

Examenele manometrice evidențiază aspecte anormale doar în 1/3—2/3 distale esofagiene, în timp ce segmentul proximal este normal, sau doar ușor afectat. Deglutiția declanșează în segmentele esofagiene distale vîrfuri presionale nesecven-

ţiale, unde repetitive şi bifazice şi unde gigante. Obişnuit esofagul păstrează un oarecare grad de peristaltism, contracţiile peristaltice normale putînd să se propage pînă la cardia, sau să fie urmate în segmentele inferioare de unde de contracţie simultane sau chiar repetitive. Alte-ori undele primare se termină la mijlocul esofagului, fiind înlocuite în segmentele inferioare de unde simultane. Presiunea sfincteriană este normală, relaxarea sfincterului distal se face normal şi complet, contracţiile sfincteriene sînt normale, deşi, uneori premature (fig. 37).

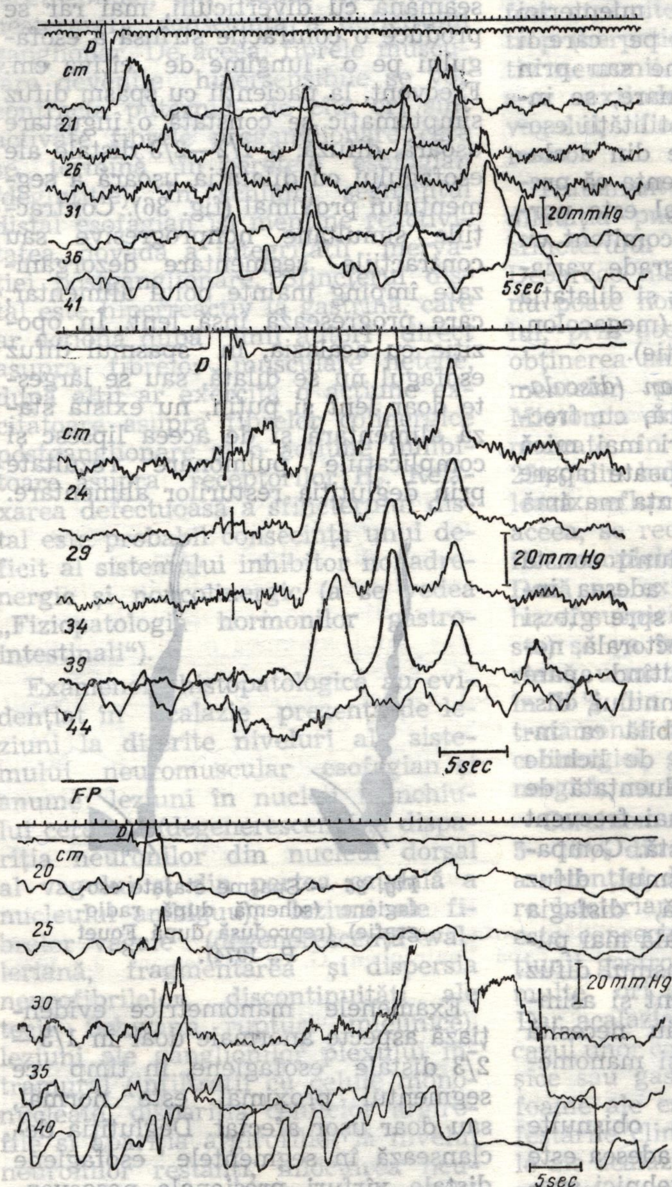


Fig. 37 — Aspecte variate ale motilităţii esofagiene în spasmul difuz. *a*) Unde nonperistaltice repetitive urmate de peristaltism normal, *b*) unde repetitive simultane, cu relaxări normale ale sfincterului esofagian distal, c) unde peristaltice apărute simultan în esofagul distal, urmate de unde spontane gigante (reprodusă după Vantrappen G. şi Hellemans J., 1978).

Hipersensibilitatea la droguri colinergice precum și la gastrină exogenă este prezentă și la cei cu spasm difuz, în timp ce la normali perfuzia cu gastrină nu are nici un efect asupra peristaltismului. Gastrina endogenă și alte substanțe endogene și neurotransmițători (acetilcolina), la care esofagul este hipersensibil, este posibil să contribuie la amplitudinea crescută a contracțiilor și la spasmul episodic asociat durerii retrosternale (43).

Examenele histologice evidențiază îngroșarea stratului muscular esofagian, în special a celui circular, dar și a muscularei mucoasei, modificare inconstantă, iar alteori prezentă dar neînsoțită de manifestări clinice. Plexul Auerbach conține celule ganglionare, dar este sediul unei infiltrări cu celule inflamatorii cronice. Microscopia electronică a evidențiat degenerescență walleriană a ramurilor esofagiene ale vagului și în mulți axoni modificări degenerative de tip wallerian generalizate, în contrast cu afectarea focală descrisă în acalazie.

Cazurile tipice de acalazie și de spasm difuz sînt ușor de diferențiat, acalazia fiind caracterizată prin aperistaltism și relaxare anormală a sfincterului distal, în timp ce în spasmul difuz persistă încă un oarecare grad de peristaltism și de relaxare normală sfincteriană, iar activitatea nonperistaltică, slabă în acalazie, este hiperactivă în spasmul difuz. Dar s-au observat și tipuri intermediare de tulburări ale motilității esofagiene. Astfel uneori manifestările radiologice și manometrice ale corpului esofagian de tip spasm difuz coexistă cu relaxări anormale ale sfincterului distal, sau invers contracțiile peristaltice pot fi complet absente și sfincterul distal se relaxează normal. Alteori, deși tabloul clinic și radiologic este de acalazie, manometria evidențiază contracții peristaltice rare și relaxări sfincteriene. Asemenea tipuri intermediare nu pot fi clasificate nici ca acalazii și nici ca spasm difuz.

S-au observat și tranziții de la spasmul difuz la acalazie și invers. Astfel, după o evoluție de cîteva luni sau ani a unui spasm difuz, peristaltismul incomplet sau intermitent dispare complet, ca și relaxările normale ale sfincterului distal, iar radiologic tabloul devine tipic pentru acalazie. Asemenea tranziții, care au loc în 3—5% din cazuri, sugerează că evoluția spasmului difuz spre acalazie rezultă prin progresiunea bolii nervoase. Alteori situația se inversează, la pacienții cu acalazie tipică, după dilatație pneumatică a sfincterului distal, reapar vîrfuri presionale secvențiale. La unii din pacienți modificarea motilității a fost doar aparentă, pentru că esofagul era foarte dilatat înainte de tratament, alteori însă revenirea peristaltismului a fost reală. De altfel și la unii pacienți cu spasm difuz tipic, după dilatație pneumatică sfincteriană s-a observat reapariția unui peristaltism perfect normal.

Tulburările motilității esofagiene în boli sistemice

Tulburările motilității esofagiene în boli sistemice sînt descrise în cadrul colagenozelor, a unor miopatii și a unor afecțiuni nervoase centrale sau periferice.

Scleroza sistemică progresivă și alte colagenoze. *Sclerodermia* provoacă leziuni esofagiene la 50—80% din bolnavi, dar fără a se putea stabili vreo corelație între gravitatea afectării esofagului și a altor organe, uneori chiar observîndu-se ameliorarea leziunilor cutanate în condițiile progresării afectării esofagiene.

Cercetările manometrice efectuate la pacienţi cu sclerodermie au precizat că musculatura striată a 1/3 superioare a esofagului nu este afectată, în timp ce musculatura netedă din cele 2/3 distale prezintă contracţii mai slabe, nonperistaltice, cu tendinţa de a dispărea complet, concomitent cu scăderea presiunii sfincterului esofagian distal la valori sub 5 mm Hg, incompetenţă sfincteriană şi reflux gastro-esofagian (fig. 38). Din cauza refluxului şi a alterării mecanismului de *clearance* apare esofagita de reflux şi în aproximativ 40% din cazuri se ajunge la constituirea de stenoze esofagiene.

Tulburările diskinetice ale esofagului distal sînt consecinţa afectării plexului Auerbach şi corespund în

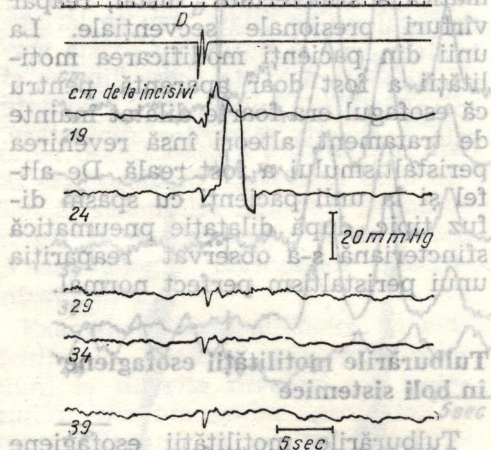


Fig. 38 — Scleroză sistemică cu afectarea esofagului. Contracţii peristaltice normale în partea superioară, absenţa răspunsului la deglutiţie în partea inferioară (reprodusă după Vantrappen G. şi Hellemans J., 1978).

timp cu instalarea aproape constantă a fenomenului Raynaud, sugerînd fie un mecanism patogenetic comun, fie, mai probabil, efectele ischemiei asupra esofagului, deoarece injectarea intraarterial de rezerpină normalizează activitatea esofagiană.

Leziunile histologice esofagiene constau din atrofii musculare parcelare cu fibroză, dar uneori muşchiul este de aspect normal, cu toate că provine din porţiuni de esofag cu activitatea peristaltică şi funcţia sfincteriană anormale, dovadă că atrofia musculară apare doar în stadii tardive ale bolii. Sfincterul esofagian distal de cele mai multe ori îşi păstrează responsivitatea la drogurile colinergice care acţionează direct pe muşchi, în schimb, este alterat constant răspunsul la inhibitorii colinesterazei şi la gastrină. În cazurile cu evoluţie îndelungată se pierde şi răspunsul la droguri colinergice din cauza atrofiei musculare.

Lupusul eritematos sistemic afectează dinamica esofagiană la 10—25% din bolnavi, manifestările fiind mai puţin severe decît în sclerodermie.

Dermatomiozitele şi polimiozitele în peste 60% din cazuri se însoţesc de disfagie, a cărei gravitate şi evoluţie depind de severitatea afectării musculaturii esofagiene. Tulburările sînt prezente iniţial la nivelul musculaturii striate a faringelui şi esofagului, dar ulterior se extind şi asupra musculaturii netede. Sfincterul esofagian proximal apare radiologic aton, ceea ce are ca urmare adesea aspiraţia traheală şi refluxul nazal, contracţiile esofagului distal sînt slabe şi nonperistaltice, presiunea sfincterului esofagian distal este scăzută, permiţînd refluxul gastroesofagian, care produce esofagită de reflux.

Boala cu ţesut conjunctiv amestecat, recent izolată, răspunzătoare pentru mai puţin de 5% din disfuncţiile esofagiene însoţind colagenozele, este caracterizată prin prezenţa unor anticorpi specifici la un antigen nuclear extractil, iar clinic prin fenomenul Raynaud, modificări

cutanate similare celor din sclerodermie și în 75% din cazuri prin anomalii funcționale esofagiene.

Boli musculare. *Miotonia distrofică Steinert* este o boală familială caracterizată clinic prin alterări ale relaxării musculaturii striate după încetarea contracției voluntare sau provocată prin stimulare, slăbiciune și atrofie musculară. Boala afectează în special musculatura mîinii și a picioarelor, mușchii feței și ai ochiului, precum și mușchii faringo-esofagieni, cei striați constant și cei netezi (esofagieni) la jumătate din pacienții examinați. Prezența reticulului sarcoplasmic dilatat și diminuarea captării Ca^{2+} radioactiv de către fracțiunea microsomială a mușchiului sugerează că mecanismul patogenetic al bolii ar consta în imposibilitatea recaptării Ca^{2+}, avînd ca urmare lipsa scăderii concentrației ionului la nivelul miofibrilelor sub nivelul necesar pentru relaxare. Mai recent miotonia a fost explicată printr-o permeabilitate scăzută a membranei fibrei musculare pentru Cl^- (43).

Miopatia oculară, boală cu transmitere ereditară în jumătate din cazuri, restul fiind forme sporadice, debutează obișnuit la adultul tînăr prin oftalmoplegie bilaterală progresivă, datorită atrofiei musculaturii ridicătorului pleoapei și a musculaturii oculare extrinseci. Forma pură oculară, prezentă la aproximativ jumătate din pacienți, se complică după mai mulți ani de la apariția semnului inițial al bolii (ptoza) cu disfagie, iar la pacienții cu distrofie oculo-faringiană dificultățile de deglutiție sînt mai intense și pot preceda sau urma ptoza. La început este afectat doar faringele și esofagul proximal, dar mai tîrziu boala prinde întreg esofagul, care prezintă contracții slabe și peristaltism dezorganizat.

Miastenia gravă, afecțiune caracterizată prin slăbirea forței contracțiilor musculare repetate, afectează nu numai musculatura striată ci și pe cea netedă. Faringele și esofagul sînt afectate frecvent și ca urmare undele de contracție sînt slabe, presiunea bazală a sfincterelor esofagiene este diminuată, iar contracțiile declanșate de deglutiții repetate slăbesc rapid. Administrarea de droguri cu acțiune anticolinesterazică (edrofonium) corectează parțial disfuncția deglutiției prin alterări ale musculaturii striate, dar nu și disfuncția mușchiului neted esofagian.

Leziuni nervoase centrale sau periferice. Tulburările funcționale și leziunile morfologice nervoase pot provoca grave perturbări ale procesului deglutiției. În cazul unor leziuni centrale pentru a apare disfagie trebuie ca leziunea nervoasă să fie bilaterală, excepție făcînd doar leziunile trunchiului cerebral, la nivelul căruia se găsesc în imediată vecinătate fibre descendente provenind din ambele emisfere cerebrale și leziunile situate în regiunea frontală postero-inferioară (partea inferioară a girusului precentral sau partea posterioară a girusului frontal inferior), care determină disfagie chiar dacă sînt unilaterale (tumori cerebrale frontale neînsoțite de disartrie, apraxie sau paralizii evidente). Accidentele cerebrovasculare unilaterale (sindromul Wallenberg), cu deficite hemisensoriale sau hemiplegice, se însoțesc uneori de o ușoară disfagie trecătoare, ca urmare a dirijării asimetrice a bolului alimentar prin faringe, iar ablațiile chirurgicale corticale unilaterale produc o disfagie puternică, dar de asemenea trecătoare (26). Paralizia pseudobulbară poate produce tulburări de de-

glutiție, aperistaltism esofagian, contracții slabe, hipotonie sfincteriană. Boala Parkinson afectează și nucleul dorsal al vagului, ceea ce va avea ca urmare dificultăți în inițierea deglutiției și disfagie prin tulburări ale dinamicii esofagiene, evidențiate atît radiologic cît și manometric. Sindromul „omului țeapăn" *(„Stiff-man" syndrome)*, caracterizat prin hipertonie musculară accentuată, în special a membrelor și a cefei, trismus etc., se însoțește uneori și de tulburări de deglutiție prin afectarea musculaturii striate a esofagului proximal, fără alterarea motricității esofagului distal cu musculatură netedă.

Disautonomia familială (sindromul Riley-Day), o boală congenitală descrisă la copii, printre multe alte tulburări vegetative, prezintă și tulburări de supt și deglutiție încă de la naștere ,iar examenul radiologic relevă tulburări similare celor din acalazie, deși plexurile intramurale sînt normale. Tulburări motorii esofagiene au mai fost descrise și în scleroza laterală amiotrofică și scleroza multiplă. (1).

Pseudoobstrucția intestinală idiopatică, boală ce afectează întreg tractul digestiv inclusiv esofagul, se prezintă sub cel puțin 2 forme diferite: neurală și miogenică. Forma neurală, datorată degenerării congenitale sau dobîndite a plexului mienteric și modificărilor degenerative din creier, dar fără alterări ale musculaturii netede, este caracterizată prin ataxie, absența reflexelor tendinoase profunde, disartrie, anhidroză, pseudoocluzie intestinală și tulburări motorii esofagiene asemănătoare celor din acalazie (aperistaltism, alterarea relaxării sfincterului distal), dar cu presiune sfincteriană normală. La deglutiție și la distensie esofagul rămîne aperistaltic, în schimb, este hiperreactiv la Mecholyl. Forma miogenică este caracterizată prin degenerarea mușchiului neted fără leziuni ale plexului mienteric, iar ca tulburări esofagiene menționăm absența peristaltismului, dar și a răspunsului la Mecholyl.

Diabetul zaharat produce obișnuit disfuncții esofagiene, de cele mai multe ori asimptomatice. Contracțiile faringiene sînt slabe, cele esofagiene sînt slabe și adesea simultane, iar tensiunea de închidere a sfincterului esofagian distal este diminuată, modificări atribuite neuropatiei viscerale diabetice.

Alcoolismul cronic cu neuropatie periferică secundară se însoțește frecvent de contracții nonperistaltice ale esofagului distal, dar cu menținerea normală a funcționalității sfincterului.

Refluxul gastro-esofagian

Refluxul gastro-esofagian, caracterizat prin fluxul retrograd al conținutului gastric în esofag, este considerat ca o manifestare fiziologică, la sugari și chiar la adulți se întîlnesc cazuri în care refluxul nu se însoțește de manifestări clinice și de leziuni esofagiene. Prezent după înlăturarea chirurgicală a sfincterului esofagian distal, refluxul gastro-esofagian este obișnuit consecința alterării mecanismelor eso-gastrice antireflux, la care se asociază frecvent și incompetența mecanismelor pilorice antireflux. Rezultatele refluxului gastro-esofagian sînt, deci, consecința efectelor nocive ale unui amestec în proporții variate de HCl, pepsină, săruri biliare și enzime pancreatice și constau în esofagită peptică, ulcer

esofagian și chiar stenoză esofagiană, leziuni care contribuie la agravarea refluxului. (11a).

Sindromul este greu de definit, deoarece, în afara faptului că uneori refluxul evident radiologic nu se însoțește de manifestări clinice și esofagită de reflux, frecvent bolnavii acuză temporar pirosis și regurgitarea unui lichid acru sau amar în gură, mai ales în clinostatism, dar uneori și în ortostatism, manifestări neînsoțite de semne endoscopice de esofagită și cu mucoasa esofagiană de aspect normal. Aceste constatări dovedesc că refluxul gastro-esofagian nu este suficient pentru a produce esofagită de reflux, aceasta fiind o afecțiune multietiologică, la producerea căreia, în afara refluxului, intervin și alți factori mai puțin studiați. (11a).

Rezistența mucoasei esofagiene, constituită dintr-un epiteliu pavimentos stratificat, la acțiunea peptică a sucului gastric este redusă, mai rezistente dovedindu-se straturile profunde ale mucoasei, ceea ce explică raritatea ulcerelor și a perforațiilor esofagiene. Secrețiile esofagiene sînt reduse, deci, capacitatea lor de tamponare a acidității gastrice este mică, în schimb, mucoasa este impermeabilă pentru H^+, la fel ca și cea gastrică (a se vedea „Bariera mucoasei gastrice“).

Factorii agresivi sînt prezenți în lichidele gastrice refluate în esofag. Acidul clorhidric, dacă se găsește în concentrații care scad pH-ul esofagian sub 2, poate produce leziuni ale mucoasei, frecvența esofagitei crescînd la cei cu hipersecreție acidă gastrică. Cu toate acestea, la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, la care există secreție foarte acidă, extrem de rar s-a observat esofagită (11). Adăugarea pepsinei în lichidul refluat mărește agresivitatea acestuia, deoarece la pH 2 pepsina are activitatea proteolitică maximă. Sărurile biliare potențează de asemenea efectele nocive ale acidului clorhidric și pepsinei, deoarece măresc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene pentru H^+ și alterează diferența de potențial electric transmucosal. Probabil că un rol nociv au și enzimele pancreatice, dar acest rol nu a fost încă studiat.

Factorii de apărare sînt multipli și obișnuit foarte eficienți. Constituenții salivari, bicarbonatul și polizaharidele sulfatate, tamponează HCl și, respectiv, inactivează pepsina, avînd probabil un rol important protector. Un mecanism extrem de util de apărare este scurtarea timpului de contact al mucoasei esofagiene prin mecanismele de *clearance* fiziologic, în special prin declanșarea undelor peristaltice secundare, care evacuează rapid în stomac lichidele refluate. De altfel mulți pacienți cu esofagită de reflux prezintă anomalii ale motilității esofagului distal, din cauza unei scleroze sistemice progresive, a unei neuropatii diabetice etc., situații în care contracțiile esofagiene sînt slabe, repetitive, nonprogresive și, deci, ineficiente. Dar chiar inflamația mucoasei esofagiene produsă de reflux contribuie la agravarea refluxului, accentuînd incompetența sfincterului gastro-esofagian, prin faptul că determină alterări ale motricității esofagului inferior, care diminuează eficiența mecanismelor de *clearance*. Refluxul gastro-esofagian depinde în mare măsură de amplitudinea secreției gastrice, de evacuarea gastrică și de refluxul duodeno-gastric, explicînd frecvența crescută a refluxului după vagotomia chirurgicală sau farmacologică, precum și în cazurile de reflux al conținutului duodenal în stomac.

Mecanismele morfofuncționale gastro-esofagiene antireflux dețin un rol fundamental în realizarea competen-

ței sfincterului esofagian distal, în condițiile existenței unui gradient de presiune pozitiv de-alungul joncțiunii gastro-esofagiene. În trecut, în cadrul acestor mecanisme s-a atribuit o importanță mai mare factorilor de rezistență mecanică, printre care menționăm: unghiul cardio-esofagian (Hiss), ligamentul freno-esofagian, ligamentele marii tuberozități a stomacului, mecanismul diafragmatic de valvă, rozeta formată de faldurile mucoasei gastrice, presiunea paraesofagiană a segmentului intraabdominal etc. (Fig. 39). Cercetările mai recente, fără a nega rolul factorilor mecanici menționați, subliniază că rolul principal în prevenirea refluxului gastro-esofagian aparține sfincterului esofagian, reprezentat la om de o zonă de 2—5 cm situată la joncțiunea eso-gastrică. Aceas-

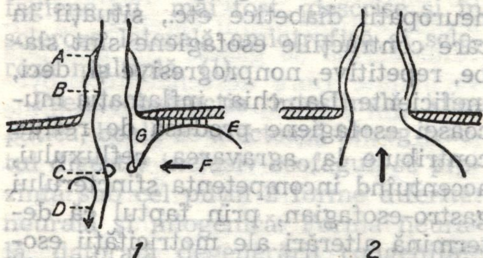


Fig. 39 — Condiții anatomice ale refluxului gastro-esofagian. *I.* Elemente antireflux: *A* — membrana freno-esofagiană, *B* — sfincter esofagian, *C* — mușchiul constrictor al cardiei, *D* — artera coronară a stomacului, *E* — ligamentul gastro-frenic, *F* — presiunea abdominală, *G* — unghiul Hiss. *II.* Dispariția segmentului abdominal al esofagului, deschiderea unghiului Hiss (reprodusă după Fouet P., 1974).

tă zonă, neindividualizată anatomic, este caracterizată în condiții de repaus printr-o contracție tonică, asigurînd la omul normal o presiune cu 12—30 cm Hg superioară presiunii intraabdominale, care se opune refluxului. Cercetările *in vitro* au arătat că musculatura sfincterului esofagian distal necesită o întindere pasivă mai redusă pentru a atinge lungimea la care dezvoltă tensiunea activă maximă ca răspuns la un stimul, se contractă la o doză prag mai mică și ajunge la o tensiune activă maximă mai ridicată atunci cînd este stimulată cu gastrină, acetilcolină sau norepinefrină, prezintă un răspuns neurogen inhibitor specific la stimularea electrică etc., caracteristici care o diferențiază atît de musculatura corpului esofagian cît și de cea gastrică.

Tonusul bazal al sfincterului esofagian distal este controlat de factori hormonali și nervoși (a se vedea „Reglarea deglutiției"). Dar s-a susținut și intervenția unor factori mecanici, presiunea sfincterului esofagian distal putînd fi corelată cu diametrul lumenului esofagian, în condițiile unui hiatus diafragmatic de dimensiuni normale mușchiul circular al sfincterului avînd lungimea optimă pentru a genera tensiune, iar atunci cînd hiatusul este lărgit mușchiul sfincterului putînd fi alungit peste lungimea optimă și presiunea bazală putînd fi diminuată.

Deși cei mai mulți autori admit existența unui sfincter funcțional al esofagului distal, cu rol major în prevenirea refluxului gastro-esofagian, reglarea tonusului bazal al sfincterului și modificările sfincteriene la stimuli fiziologici nu sînt încă suficient elucidate.

Refluxul gastro-esofagian, prezent într-o serie de condiţii fiziologice şi etiologice cunoscute, alteori nu poate fi atribuit nici unei cauze decelabile.

Refluxul gastro-esofagian idiopatic

Refluxul gastro-esofagian idiopatic, a cărui frecvenţă este în scădere pe măsura perfecţionării metodelor de diagnostic, este atribuit obişnuit unei tulburări primare a competenţei sfincterului esofagian distal.

Asocierea pirosisului şi a altor manifestări ale refluxului cu hernia hiatală prin alunecare, a făcut ca mulţi autori să atribuie refluxul herniei, care modifică unii din factorii rezistenţei mecanice: unghiurile cardio-esofagiene din ascuţite devin obtuze, reducînd rezistenţa la reflux a joncţiunii gastro-esofagiene, contracţia ligamentului freno-esofagian lărgeşte lumenul joncţiunii gastro-esofagiene, apoziţia faldurilor interdigitante ale mucoasei gastrice generează în mod normal forţe adezive, în timp ce în hernia hiatală aceste falduri nu se mai ating etc. Cercetări mai recente au precizat însă că relaţiile dintre refluxul gastro-esofagian şi hernia hiatală nu sînt simple, dovadă fiind şi faptul că, în timp ce pînă la 50% din populaţia generală prezintă hernie hiatală, numai 5% acuză simptomatologia refluxului. Pe baza unui material bogat clinic şi experimental, se admite că hernia hiatală nu provoacă reflux gastro-esofagian, pentru că nu modifică presiunea sfincterului esofagian distal, competenţa gastro-esofagiană depinde de tonusul intrinsec sfincterian şi nu de sediul supra- sau subdiafragmatic al sfincterului şi, mai ales, pentru că nu s-a putut stabili o corelaţie între prezenţa herniei şi simptomatologia atribuită ei, frecvent pirosisul şi alte manifestări ale refluxului fiind prezente în lipsa herniei hiatale sau a altor tulburări clinice.

Incompetenţa sfincterului esofagian distal, independentă de mecanisme extrinseci, rămîne cea mai probabilă cauză a refluxului gastro-esofagian, dar nu şi singura, la aproximativ 20% din pacienţi refluxul fiind prezent cu presiune sfincteriană normală. Deşi este posibil ca refluxul să nu fi fost prezent în momentul cînd s-a făcut înregistrarea presiunii sfincteriene, sau ca presiunea să prezinte fluctuaţii spontane şi să fie redusă o parte din timp, sau în sfîrşit ca refluxul să varieze cu poziţia, conţinutul şi presiunea intragastrică, cu toate acestea la 80—100% din pacienţi presiunile sfincteriene au fost sub 10 mm Hg.

În refluxul gastro-esofagian s-au evidenţiat 3 tulburări funcţionale ale sfincterului esofagian distal şi anume:

— Incompetenţă sfincteriană în condiţii bazale, datorată unor tulburări ale proprietăţilor funcţionale ale muşchiului circular al sfincterului, iar ca răspuns la întindere scăderea presiunii sfincterului esofagian distal, printr-un mecanism încă necunoscut. Operaţiile antireflux efectuate la aceşti pacienţi normalizează proprietăţile lungime-tensiune

ale sfincterului în absenţa unei ameliorări a funcţiei sfincteriene. Competenţa sfincteriană poate fi diminuată şi din cauza diminuării factorilor circulanţi excitatori sau a creşterii factorilor inhibitori ai sfincterelor. La mulţi pacienţi cu reflux s-a demonstrat scăderea gastrinemiei bazale, dar mai frecventă este constatarea creşterii prostaglandinelor eliberate de către mucoasa esofagiană inflamată. Deşi la pisici administrarea de indometacină corectează incompetenţa sfincteriană consecutivă esofagitei, la om acest mecanism nu pare a deţine vreun rol, deoarece vindecarea esofagitei nu normalizează presiunea sfincteriană.

— Diminuarea responsivităţii sfincterului esofagian distal la creşterea presiunii intraabdominale, la normali creşterea presiunii intraabdominale măreşte de 2 ori presiunea sfincteriană printr-un mecanism nervos, în timp ce la cei cu incompetenţă sfincteriană creşterea este doar aproximativ jumătate din cea a presiunii abdominale, de aceea apare reflux în timpul activităţii fizice sau cînd se produce distensie gastrică.

— Diminuarea modificărilor presiunii sfincteriene în timpul alimentaţiei, pacienţii cu incompetenţă sfincteriană eliberînd cantităţi mai mici de gastrină postprandial şi ca urmare creşterile presiunii sfincteriene fiind mai mici. La aceiaşi pacienţi stimularea directă a sfincterului esofagian distal cu pentagastrină sau agenţi colinergici a produs o scădere absolută a răspunsurilor sfincteriene.

Refluxul gastro-esofagian secundar

Refluxul gastro-esofagian secundar este observat în diverse condiţii patologice, dar şi în unele stări fiziologice.

Sclerodermia se complică frecvent cu leziunii esofagiene, obişnuit asociate şi cu fenomene Raynaud. În cursul evoluţiei bolii, pirosisul sau disfagia sînt prezente la 1/2—1/3 din pacienţi, radiologia evidenţiază refluxul bariului printr-o joncţiune gastro-esofagiană lărgită, iar esofagul în cele 2/3 distale prezintă tulburări de motilitate sau chiar aperistaltism, manometria intraluminală înregistrează în aceeaşi zonă contracţii slabe, adesea nonprogresive, iar presiunea sfincteriană este diminuată sau absentă. Din cauza refluxului abundent şi a alterării mecanismului de *clearance* esofagian, esofagita este severă şi frecvent se complică cu stenoză esofagiană.

Lezarea musculaturii netede viscerale în sclerodermie a fost atribuită unui defect neurogen, pe baza faptului că leziunile morfologice, caracterizate prin atrofie musculară şi depuneri moderate de colagen, sînt precedate de tulburări funcţionale, injecţia intraarterială de rezerpină inversează unele din tulburările esofagiene menţionate şi, în sfîrşit, pentru că în fazele precoce ale bolii răspunsul sfincterului esofagian distal la stimularea directă cu metacolină este nemodificat, în timp ce răspunsul la gastrină şi la un inhibitor al

acetilcolinesterazei (edrofonium) este diminuat.

Intervenţiile chirurgicale efectuate pe cardia (cardioplastia, operaţia Heller), gastrectomiile polare superioare, care suprimă cardia şi vagotomia tronculară sînt cauzele unor refluxuri gastro-esofagiene grave. Aspiraţia gastrică postoperatorie prelungită provoacă relaxarea cardiei şi un reflux care poate avea consecinţa supărătoare. Vagotomia medicamentoasă prin droguri blocante colinergice (atropina) scade presiunea sfincteriană, deprimă responsivitatea sfincterului la agenţii neuroendocrini şi produce reflux gastro-esofagian.

Neuropatia diabetică şi alcoolică determină afectări ale sistemului vegetativ şi tulburări motorii esofagiene, uneori chiar incompetenţa sfincterului esofagian distal.

Calazia sugarului este considerată ca o stare de dezvoltare normală. Se cunoaşte de mult faptul că sugarii prezintă frecvent regurgitaţii şi reflux gastro-esofagian, ca urmare a presiunii scăzute a sfincterului esofagian distal. Cercetări efectuate pe opossum, al cărui esofag este similar ca structură şi funcţie celui uman, au arătat că presiunea sfincteriană este redusă la naştere, atît din cauza masei musculare scăzute, cît şi a responsivităţii scăzute la stimulii neurohormonali. Pe măsură ce animalul creşte, se măreşte şi presiunea sfincteriană precum şi responsivitatea la stimulii fiziologici, aceleaşi constatări fiind făcute şi la sugari, deşi nu s-a precizat încă frecvenţa rezoluţiei spontane a refluxului. De aceea, se recomandă ca intervenţiile chirurgicale antireflux să fie amînate, dacă este posibil, pînă la maturarea sfincteriană. Refluxul gastro-esofagian a fost implicat în unele cazuri de moarte subită a sugarului.

Sarcina, mai ales în ultimul trimestru, se însoţeşte în 30—50% din cazuri de pirosis prin reflux gastro-esofagian, datorit reducerii presiunii sfincterului esofagian distal. După naştere presiunea sfincteriană se normalizează şi manifestările clinice dispar, cu toate că uneori s-au descris stenoze esofagiene. Atribuit iniţial creşterii presiunii intraabdominale, de altfel inexact deoarece creşterea presiunii intraabdominale măreşte suplimentar presiunea sfincteriană, refluxul gastro-esofagian este consecinţa modificărilor hormonale caracteristice sarcinii. S-a demonstrat că reducerea presiunii sfincteriene se corelează cu modificările secreţiei de estrogeni şi progesteron, iar la femeile care iau contraceptive orale s-a evidenţiat scăderea tonusului sfincterian, modificare ce poate fi provocată şi la femei negravide, precum şi la animale după administrare de estrogeni şi progesteron. *In vitro* estrogenii, progesteronul şi, mai ales asocierea lor, alterează responsivitatea la gastrină şi agenţi colinergici a fragmentelor de muşchi neted din sfincterul esofagian. Aceste rezultate dovedesc că modificările tonusului sfincterului esofagian distal reflectă probabil un răspuns generalizat al musculaturii netede la hormonii feminini.

Manifestările clinice ale refluxului gastro-esofagian, cînd există, constau la început în pirosis, o durere arzătoare retrosternală, cu iradiere spre cap şi accentuare în poziţie culcată. De obicei pirosisul dispare prin ingestia de alcaline şi de aceea bolnavul nu consultă medicul decît atunci cînd suferinţa se agravează. Alte manifestări sînt regurgitaţiile de lichid acru sau amar în gură, frecvent însoţite de tuse şi uneori de aspiraţie de lichide. Disfuncţia motorie a esofagului distal se manifestă prin disfagie, atît pentru solide cît şi pentru lichide. Refluxul gastro-esofagian puternic provoacă esofagită de reflux, care agravează situaţia prin declanşarea unor tulburări ale dinamicii esofagiene şi provoacă disfagie permanentă pentru solide, ceea ce face ca bolnavul să se alimenteze puţin şi deci să piardă în greutate. Intensitatea manifestărilor clinice în esofagita de reflux nu este proporţională cu volumul refluxului sau cu gravitatea leziunilor histologice, ci mai degrabă cu timpul de contact între mucoasa inflamată şi conţinutul gastric refluat.

Leziunile histologice iniţiale ale mucoasei esofagiene constau în subţierea epiteliului pavimentos şi creşterea înălţimii celulelor bazale. Apoi, apare o infiltrare inflamatorie, ulceraţii şi stenoza. O complicaţie a refluxului cronic este un răspuns metaplazic la inflamaţie, caracterizat printr-un epiteliu de tranziţie de tip cilindric în esofagul distal şi mijlociu (epiteliul Barrett), considerat ca o leziune precanceroasă, deoarece uneori se transformă în adenocarcinom.

Tratamentul iniţial constă în dietă antiacidă şi suspendarea medicamentelor care reduc presiunea sfincteriană. Se vor restrînge în dietă lipidele, ciocolata şi alcoolul care scad presiunea sfincterului, cafeaua, sucurile de citrice şi condimentele care produc durere. Se vor administra antiacide, care ameliorează simptomatologia în 60—70% din cazuri. De asemenea, se prescriu medicamente care măresc presiunea sfincteriană (betanecol, metaclopramidă) şi antagonişti ai receptorilor H_2 (cimetidină). Aproximativ 3—10% din bolnavi necesită intervenţia chirurgicală, fundoplicaturarea produce ameliorări în aproape 90% din cazuri, măreşte presiunea bazală sfincteriană şi proprietăţile lungime-tensiune ale sfincterului şi ameliorează răspunsul sfincterian la presiunea abdominală, face să retrocedeze leziunile mucoasei esofagiene.

Bibliografie selectivă

1. APPENZELLER O. — The Autonomic Nervous System, ed. a II-a, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-Oxford, 1976.
2. BAUMGARTEN H. G., LANGE W. — Z. *Zellforsch.*, 1969, 95, 529.
3. BORTOFF A. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1972, 34, 261.
4. BOSMA J. F. — Human Infant Oral Function. În: Symposium on Oral Sensation and Perception (sub red. Bosma J. F.) Charles C. Thomas, Springfield, 1967, 98—110.
5. BURNSTOCK G., CAMPBELL G., SATCHEL S., SMYTHE A. — *Brit. J. Pharmac.*, 1970 40, 668.

6. CHRISTENSEN J. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 909.
7. CHRISTENSEN J. — The Innervation and Motility of the Esophagus. În: „The Esophagus" (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 18—32.
8. COHEN S. — *New Engl. J. Med.*, 1979, 301, 184.
9. *DAVENPORT H. W.* — A Digest of Digestion, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1975, 5—13.
10. DIMARINO A. J., COHEN S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 2 264.
11. DODDS W. H., HOGAN W. J. şi colab. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1975, 20, 201.
11a. FISHER R. S., MAYER E. — Gastroesophageal Reflux. În: vol. „The Esophagus" (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, 95—125.
12. FONTENELLE A., WODA A. — Activité tonique et posture de la mandibule. Mastication. Deglutition. În: „Ortopédie dento-faciale" (sub red. Chateau M.), J. Prélat, Paris, 1976.
13. FOUET P. — Abrégé de gastro-entérologie, Masson et Cie, Paris, 1974.
14. GOYAL R. K., RATTAN S. — *Gastroenterology*, 1976, 71, 62.
15. HELLEMANS J., VANTRAPPEN G., VANDERBROUCHE J. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 959.
16. HENDERSON J. M., LIDGARD G. şi colab. — *Gut.*, 1978, 19, 99.
17. HENDRIX TH. R. — The Motility of the Alimentary Canal. În: Medical Physiology sub red. Mountcastle V. B., C. V. Mosby Comp. Saint-Louis, 1974, vol. II., p. 1 210—1 221.
18. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Movements of Alimentary Canal. În: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice" (sub red. Brobeck J. R.), Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1974, 2—95, 128.
19. HIGHTOWER N. C., SALEM M. E. — *J. Lab. clin. Med.*, 1958, 32, 820.
20. HOGAN W. J., DODS W. Y. şi colab. — *Gastroenterology*,. 1975, 69, 160.
21. HUMPHREY T. — Reflex Activity in the Oral and Facial Area of the Human Foetus. În: „Secound Symposium on Oral Sensation and Perception (sub red. Bosma J. F.). Charles C. Thomas. Springfield 1970, p. 195—233.
22. INGELFINGER F. J. — *Physiol. Rev.*, 1961, 38, 533.
23. INGELFINGER F. J., KRAMER P., SANCHEZ G. C. — *Amer. J. med. Sci.*, 1974, 228, 417.
24. LIPSHUTZ W. H., TUCH A., COHEN S. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 454.
25. LIPSCHUTZ W., COHEN S. — *Amer. J. Physiol.*, 1975, 222, 775.
26. MEADOW J. C. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 1973, 36, 843—853.
27. McFARLAND R. J. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8/2, 331—349.
28. MEI N. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1965, 260, 302.
29. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Edition, Paris, 1976, p. 206—221.
30. MIYAKAWA K., KERSEY J., VELA A. R. — *Fed. Proc.*, 1957, 16, 89.
31. MOYERS R. E. — Handbook of Orthodontics, Year Book Publ. Chicago, 1963.
32. NEBEL O. T., CASTELL D. O. — *Gut*, 1973, 14, 270.
33. PROFITT W. R. — *Arch. oral Biol.*, 1972, 17, 555.
34. RATTAN S., HERSCH T., GOYAL R. K. — *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1972, 141, 573.
35. ROLLING G. T., FARRELL R. L., CASTELL D. O. — *Amer. J. Physiol.* 1972, 222, 967.
36. ROMAN C. — *J. Physiol. (Paris)*, 1966, 58, 79.
37. RUSHMER R. F., HENDRON J. A. — *J. appl. Physiol.*, 1951, 3, 622.
38. RYAN J. P., SNAPE W. J., COHEN S. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, 232, *E*, 159—164.
39. SANCHEZ G. C., KRAMER P., INGELFINGER F. J. — *Gastroenterology*, 1953, 25, 321.
40. SCHULTZE K., CONKLIN J. L., CHRISTENSEN J. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, 1, E 270-E 273.
41. SNAPE W. J., COHEN S. — Control of Esophageal and Lower Esophageal Sphincter Function: Neurohumoral and Myogenic Factor. In: „The Esophagus"

(sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 76—94.

42. TUCH A., COHEN S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 14.

43. VANTRAPPEN G., HELLEMANS J. — Esophageal Motility Disorders. In: „The Esophagus“ (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 49—75.

44. WEISBRODT N. W. — Esophageal Motility. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 12—20.

45. WOODWARD E. R. — Surgical Considerations in Reflux Peptic Esophagitis. In: „The Esophagus“ (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 126—139.

etapa gastrică a digestiei

(sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 76—94.

42. TUCH A., COHEN S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 14.

43. VANTRAPPEN G., HELLEMANS J. — Esophageal Motility Disorders. In: „The Esophagus" (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 49—75.

44. WEISBRODT N. W. — Esophageal Motility. In: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. Johnson L. R.), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 12—20.

45. WOODWARD E. R. — Surgical Considerations in Reflux Peptic Esophagitis. In: „The Esophagus" (sub red. Reis van de Leo), S. Karger, Basel, 1978, p. 126—139.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE STOMACULUI

După masticația și insalivarea alimentelor, se formează pe fața dorsală a limbii bolul alimentar, care este împins în faringe și apoi este preluat și transportat de unde peristaltice pînă în stomac. În gură alimentele suferă importante modificări fizice, fiind triturate și transformate în particule mici, în schimb, modificările chimice suferite sînt minime, doar hidroliza amidonului fiind inițiată de către amilaza salivară.

Digestia propriu-zisă a alimentelor începe în stomac sub acțiunea enzimelor secretate de către celulele principale ale glandelor mucoasei acționînd în mediul puternic acid, rezultat prin secreția de HCl de către celulele parietale ale acelorași glande. Dintre enzimele sucului gastric cele mai puternice și mai bine studiate sînt pepsinele, endopeptidaze care încep digestia proteinelor pe care le hidrolizează pînă la stadiul de polipeptide de diverse dimensiuni. Alte enzime proteolitice (gelatinaza, renina) au acțiune electivă, slabă, iar altele (gastrixina și catepsina) s-au dovedit a fi fracțiuni pepsinogenice și nu enzime distincte. Lipaza gastrică are de asemenea acțiune slabă, acționează doar asupra lipidelor emulsionate și este inactivată prin acidifierea mediului. În sfîrșit, în stomac își continuă activitatea amilaza salivară pînă ce sucul gastric, impregnînd complet bolurile alimentare, o inactivează. Funcția digestivă propriu-zisă a stomacului este, deci, destul de slabă, dovadă fiind și faptul că gastrectomiile largi sau chiar totale produc alterări severe digestive doar în perioadele imediat postoperatorii, după care, prin intervenția mecanismelor compensatoare, scăderea sau chiar absența sucului gastric este destul de bine supleată.

Stomacul este un rezervor în care se acumulează alimentele ingerate, care vor suferi apoi importante modificări fizice, ca urmare a mișcărilor peristaltice puternice ale musculaturii pereților gastrici. Impregnate cu suc gastric, bolurile alimentare sînt dezagregate și apoi sînt supuse unui brasaj îndelungat, avînd ca rezultat constituirea unei mase semilichide foarte acidă — chimul gastric —, care se va evacua apoi fracționat în duoden, într-un ritm adecvat pentru asigurarea digestiei și absorbției normale. Stocarea și, mai ales, evacuarea fracționată a alimentelor ingerate, după ce au suferit importante modificări fizice și unele modificări chimice pregătitoare pentru etapele ulterioare ale digestiei, reprezintă roluri fundamentale ale stomacului.

Trebuie menționat și rolul stomacului în aportul unor materiale necesare eritropoiezei, HCl transformînd Fa^{3+} în Fe^{2+} mai ușor absorbabil, iar factorul intrinsec Castle, secretat de către celulele parietale, constituind împreună cu vitamina B_{12} un complex resorbabil în ileon. Lipsa sucului gastric sau a HCl are

influențe tardive asupra resorbției intestinale a acestor constituenți.

Reglarea activităților secretorii și motorii ale stomacului este extrem de complexă și încă incomplet elucidată. Datorită receptorilor specifici din peretele gastric, secreția stomacului este perfect adaptată cantitativ și calitativ la volumul și compoziția alimentelor ingerate, această adaptare fiind realizată atît prin mecanisme reflexe vago-vagale, cît și prin descărcarea de gastrină, hormon excitosecretor elaborat de celulele G aparținînd sistemului APUD. Declanșată prin mecanisme reflex condiționate încă înainte ca alimentele să fi ajuns în stomac, secreția gastrică este amplificată ulterior datorită distensiei gastrice și a unor constituenți rezultați prin digestia proteinelor, care acționează atît prin mecanisme colinergice cît și prin descărcarea de gastrină. Acidifierea antrală și apoi reflexele antro-fundice și entero-gastrice, cărora li se adaugă hormonii inhibitori gastro-intestinali, descărcați consecutiv evacuării chimului gastric acid în duoden, inhibează progresiv secreția gastrică.

Secreția gastrică poate fi dereglată în diverse afecțiuni, care afectează direct sau indirect activitatea celulelor parietale, substratul secretor al sucului gastric acid. Uneori se instalează hipersecreție cu hiperaciditate, ca rezultat al creșterii masei celulelor parietale sau al responsivității lor crescute la stimulii secretagogi (acetilcolină, gastrină, histamină), sau datorită intensificării stimulilor nervoși și/sau hormonali (ulcerele gastrice și duodenale, sindromul Zollinger-Ellison etc.). Alte ori se produce hiposecreție cu hipoaciditate, sau chiar achilie gastrică, consecutiv distrugerii mucoasei secretante prin diverse mecanisme.

Funcția motorie a stomacului, declanșată de alimentație, constă inițial într-o relaxare adaptativă, realizată activ prin mecanisme neuroendocrine, urmată de o intensă activitate peristaltică, ce are ca rezultat constituirea chimului gastric. Celulele musculare din stratul muscular longitudinal, comportîndu-se ca un *pacemacker*, descarcă ritmic — undele lente sau ritmul electric bazal — pe fondul căruia apar potențiale de acțiune, urmate de unde peristaltice, care realizează amestecul conținutului gastric cu sucul gastric și apoi evacuarea fracționată a chimului gastric în duoden. Această activitate motorie de origine miogenă este controlată și adaptată permanent prin mecanisme neurovegetative și umorale.

Funcția motorie a stomacului poate fi tulburată fie în privința tonusului gastric, fiind cunoscute hipertoniile și hipo- sau chiar atoniile gastrice, fie în privința timpului necesar pentru evacuarea conținutului gastric, acesta putînd fi scurtat sau alungit. În sfîrșit, tot o tulburare a motricității gastrice este și vărsătura, care poate fi declanșată de cauze foarte diverse, avînd ca rezultat evacuarea conținutului gastric pe gură.

Anatomia funcțională a stomacului

Stomacul este un segment digestiv mult dilatat interpus între esofagul abdominal și duoden, comunicarea cu aceste două organe fiind asigurată de cardia și, respectiv, de pilor. La cadavru stomacul aton are formă de cimpoi, dar explorat radiologic pe viu are forma literei J sau a unui cîrlig de undiță, prezentînd 2 fețe (anterioară și posterioară), ca-

re se continuă reciproc la nivelul curburilor (mare şi mică).

Anatomic se descriu 4 regiuni gastrice, cu structură şi funcţii diferite: regiunea cardială, constituită dintr-o mică zonă în jurul orificiului esogastric, regiunea fundică, situată deasupra unei linii orizontale care trece prin cardia, conţine aer şi nu se umple nici odată cu alimente, corpul gastric vertical, situat distal de o linie care continuă verticala micii curburi şi regiunea antropilorică orizontală, al cărui diametru scade progresiv, în ultima parte fiind constituită din canalul piloric ce se deschide prin orificiul piloric în duoden. Porţiunea verticală a stomacului, formată din fundul şi corpul gastric, secretă constituenţii principali ai sucului gastric şi de aceea mai este denumită *pars digestoria,* iar porţiunea orizontală, cu pereţi musculari puternici, realizează procesul de a-

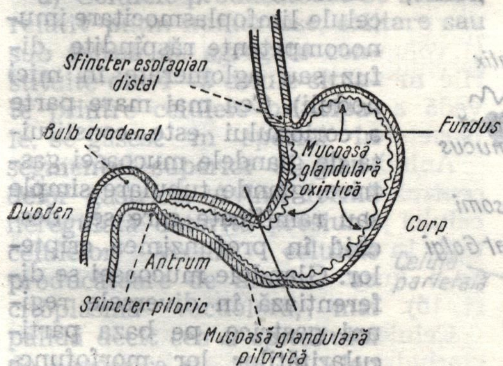


Fig. 40 — Anatomia macroscopică a stomacului. Limita dintre mucoasa glandulară pilorică şi cea oxintică nu coincide exact cu limita dintre antru şi corpul gastric (reprodusă după Davenport H. W., 1975).

mestecare a alimentelor cu sucul gastric şi constituirea chimului, care este evacuat ritmic în duoden, de aceea este denumită *pars egectoria* (fig. 40).

Stomacul, similar altor segmente ale tubului digestiv, are peretele constituit din 4 tunici: mucoasă, submucoasă, musculoasă şi seroasă.

Tunica mucoasă a stomacului

Tunica mucoasă are la om o suprafaţă de aproximativ 900 m^2 şi o grosime, care creşte progresiv de la 0,1 mm la nivelul cardiei, la 0,4 mm în regiunile fundică şi a corpului gastric şi la 2 mm în regiunea pilorică. Cînd stomacul este gol, datorită elasticităţii submucoasei şi contracţiei muscularei mucoasei, mucoasa gastrică formează nişte pliuri adînci, sinuoase, cu orientare de la cardia spre pilor; de asemenea pe suprafaţa mucoasei există numeroase şanţuri circulare, care delimitează ariile gastrice, mici zone mamelonare, rotunde sau poliedrice. La nivelul curburii mici mucoasa este ataşată mai ferm la peretele muscular şi pliurile mucoasei sînt longitudinale (*Magenstrasse*) (4).

Examenul cu lupa evidenţiază pe suprafaţa mucoasei gastrice numeroase orificii, reprezentînd deschiderea unor invaginaţii infundibuliforme — criptele sau foveele —, în fundul cărora se deschid glandele stomacului. Criptele sînt puţin profunde în regiunea fundică, unde ocupă doar 1/5 din grosimea mucoasei şi devin mult mai profunde în regiunea antrală, unde ajung să ocupe 1/2 din grosimea mucoasei (4).

Examenul microscopic arată că mucoasa gastrică este formată dintr-un epiteliu de acoperire, corion — constituit în cea mai mare parte din glande înconjurate de ţesut conjunctiv bogat vascularizat şi inervat — şi musculara mucoasei, reprezentată de un strat subţire de fibre musculare netede străbătut de vase sanguine şi limfatice şi fibre nervoase comune corionului şi submucoasei.

Epiteliul superficial gastric *(epiteliul de acoperire)* căptuşeşte toată su-

prafața stomacului de la cardia la pilor și este format dintr-un singur rînd de celule cilindrice, denumite celule mucoase de suprafață, deoarece la polul apical posedă o importantă cantitate de mucus cu reacție neutră. Delimitarea epiteliului gastric cilindric de cel esofagian stratificat este foarte netă, în schimb, la nivelul pilorului epiteliul gastric se continuă cu cel duodenal, care prezintă anumite particularități specifice.

Celulele mucoase de suprafață au formă columnară, înălțime 20—40 μ, nucleu rotund sau ovoid, neregulat, situat în treimea bazală. Microscopia electronică a evidențiat la polul apical al membranei celulelor mucoase de suprafață prezența de microvili, pe suprafața cărora se găsesc formațiuni fibrilare, numite spiculi, care se anastomozează cu cei ai microvilozităților alăturate. Spiculii sînt constituiți din mucopolizaharide și ar reprezenta un înveliș protector față

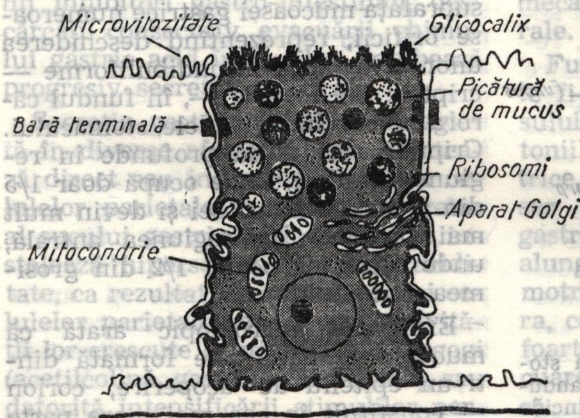


Fig. 41 — Celulă mucoasă de suprafață (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

de HCl și enzimele proteolitice din sucul gastric. Pe părțile laterale aceste celule prezintă la polul apical complexe joncționale de tipul barelor terminale și mai jos falduri care se interferează cu cele ale celulelor învecinate, precum și desmosomi congeneri, aceste structuri realizînd solidarizarea celulelor între ele. Mitocondriile sînt rare, răspîndite dezordonat în citoplasmă, cu excepția zonei apicale unde lipsesc, ribozomii sînt numeroși în regiunea bazală a celulei (fig. 41).

Celulele epiteliului superficial se produc permanent, prin diferențierea celulelor din fundul criptelor. După 4—6 zile aceste celule se descuamează (13), prin exfolierea lor abundentă în timpul alimentației, fenomen care reprezintă un proces de secreție holocrină prin care se elimină cantități de mucus în lumenul gastric, lubrefiind astfel mucoasa gastrică.

Corionul mucoasei, format din țesut conjunctiv dispus între tubii glandulari, mai abundent imediat sub epiteliu și între cripte, dar mai ales la baza glandelor, conține numeroase celule (fibroblaști, histiocite, eozinofile, mastocite și numeroase celule limfoplasmocitare imunocompetente răspîndite difuz sau aglomerate în mici noduli). Cea mai mare parte a corionului este constituită de glandele mucoasei gastrice, glande tubulare simple sau ramificate care se deschid în profunzimea criptelor. Glandele mucoasei se diferențiază în diversele regiuni gastrice, pe baza particularităților lor morfofuncționale.

Glandele cardiale ocupă o zonă îngustă, inelară, în suprafața de 0,5—4 mm^2, situată între mucoasa esofagului și cea fundică. Aceste glande de tip tubular simplu sau ramificat, sînt constituite din celule așezate pe un singur rînd, care secretă mucus neutru și puțini electroliți. Semnificația lor funcțională este încă nelămurită (4).

Glandele fundice (oxintice) sînt situate în zonele fundică și corpul stomacului și secretă HCl, principalele enzime ale sucului gastric și mucus, de aceea mai sînt denumite glande principale. Numărul glandelor fundice este de aproximativ 35×10^{-6}, mucoasa fundică conținînd în medie 100 foveole pe mm^2 și fiecare foveolă drenînd 3—7 glande. De formă tubulară simplă sau ramificată, cu diametrul exterior de aproximativ 50 μ și lungime medie de 1,2 mm, glandele oxintice sînt aproape drepte în cele 2/3 superficiale și ondulate în 1/3 profundă (4).

Glandele oxintice prezintă 3 porțiuni cu structură histologică diferită: gîtul, regiune îngustă, scurtă, superficială, corpul, o regiune mai lungă și fundul, regiune obișnuit dilatată, situată în corionul mucoasei (fig. 42). În constituția glandelor fundice intră 4 tipuri de celule:

a) Celulele producătoare de mucus, relativ puțin numeroase, solitare sau sub formă de agregate constituite din 4—5 celule situate printre celulele principale, se găsesc în special în segmentul superior al glandelor gastrice. Avînd formă neregulată datorită presiunii celulelor vecine, celulele producătoare de mucus au citoplasmă vacuolară, mai palidă decît cea a epiteliului de acoperire și un nucleu turtit în partea bazală a celulei, puține mitocondrii localizate perinuclear, reticul endoplasmic rugos, numeroși ribosomi liberi, aparat Golgi situat supranuclear. În citoplasma acestor celule se află numeroase granule mari de mucus, avînd structură și colorabilitate diferite de cele ale mucusului secretat de epiteliul de acoperire, fiind mai fluid și conținînd glicoproteine acide.

b) Celulele parietale sau oxintice, denumite încă marginale, din cauza poziției lor puțin periferică față de axul glandelor, sînt situate în cea mai mare parte în jumătatea superficială a glandelor fundice, numărul lor descrescînd spre fundul acestora. Aceste celule sferoidale sau piramidale mari, cu diametrul de 20—35 μ, au extremitatea apicală efilată putînd atinge lumenul glandei, iar extremitatea bazală mai largă situată pe membrana bazală (fig. 43). Citoplasma lor puternic eozinofilă, bogată în granulații colorate în roșu cu fuxina Altmann și identificate ca mitocondrii, conține și numeroși lizozomi (9). Nucleul este central, uneori dublu. Microscopia electronică a confirmat bogăția celulelor parietale în mitocondrii, care sînt îngrămădite în jurul nucleului și al canaliculelor intracelulare. Aceste organite furnizează energia necesară celulei parietale pentru a concentra de peste un milion de ori H^+ din mediul său in-

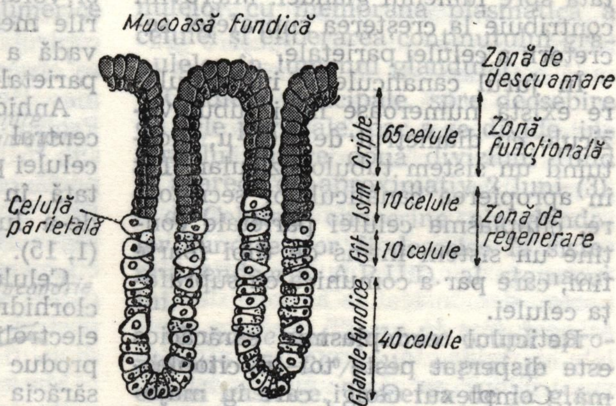


Fig. 42 — Schema glandelor mucoasei fundice (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

tern (12). Trăsătura morfologică cea mai evidentă a celulei parietale o constituie prezența unui sistem microcanalicular secretor rezultînd prin invaginarea membranei apicale celulare (16). O vastă rețea de canale por-

nește din porțiunea bazală a celulei, formează o țesătură laxă în jurul nucleului și se deschide apoi la nivelul porțiunii apicale a celulei. Canaliculele intracelulare sînt căptușite cu numeroși microvili, care se con-

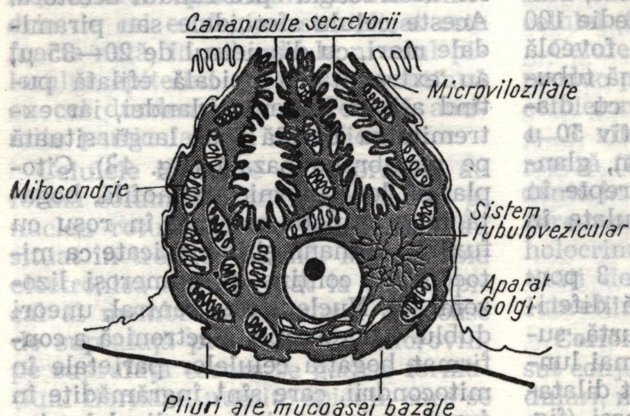


Fig. 43 — Celulă parietală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

tinuă și pe suprafața celulei îndreptată spre lumenul glandei. Microvilii contribuie la creșterea suprafeței secretorii a celulei parietale.

În jurul canaliculelor intracelulare există numeroase mici tubulovezicule cu diametrul de 0,05 μ, alcătuind un sistem tubulovezicular. Tot în apropierea canaliculelor secretoare, citoplasma celulei parietale conține un sistem întins de tubi foarte fini, care par a comunica cu suprafața celulei.

Reticulul endoplasmic sărăcăcios este dispersat peste tot în citoplasmă. Complexul Golgi, care în majoritatea celulelor epiteliale este localizat într-o poziție supranucleară, în celula oxintică este localizat între baza celulei și nucleu și este foarte slab dezvoltat (4).

Modificările sistemului de tubulovezicule și canalicule intracelulare în funcție de starea secretorie a celulei, traduc rolul acestor formațiuni în producerea sucului gastric la om. Cînd celula este în repaus, sistemul tubulovezicular este repartizat în mod difuz în citoplasmă, predominant în vecinătatea canaliculelor secretoare, care apar relativ strîmte și sărace în microvilozități. Stimularea secreției gastrice cu histamină, gastrină, pentagastrină sau pe cale vagală, provoacă în 95% dintre celulele parietale rarefierea tubuloveziculelor din vecinătatea canaliculelor secretoare, care apar lărgite și al căror lumen este obstruat de numeroasele microvilozități cu dimensiuni mari. Aceste modificări măresc de peste 20 de ori suprafețele membranare de schimb, unde are loc transportul activ de electroliți între citoplasmă și canaliculele secretoare (12, 14). Concomitent cresc și volumul aparatului Golgi și pliurile membranei bazale celulare, dovadă a rolului secretor al celulelor parietale.

Anhidraza carbonică, enzimă cu rol central în producerea H^+ la nivelul celulei parietale, este bogat reprezentată în aceste celule, fiind situată de-a lungul canaliculelor secretoare (1, 15).

Celulele parietale secretă acidul clorhidric și o mare parte din apa și electroliții sucului gastric, iar la om produc și factorul intrinsec, (2) deși sărăcia lor în organite, cum sînt reticulul endoplasmic granular și aparatul Golgi, nu ar sugera secreția unei glicoproteine.

Numărul celulelor parietale din mucoasa gastrică („masa celulară parietală") variază între 0 și 2×10^{-9} celule, existînd o foarte bună corelație între „masa celulară parietală" și debitul acid maxim al unui stomac.

Celulele parietale nu se divid, ele rezultînd din diviziunea şi diferenţierea celulelor situate în foveolele şi gîtul glandelor. Durata de viaţă a celulelor parietale la şoarece este de 25—100 zile. La om dozele de timidină injectate pentru studiul cineticii celulare sînt insuficiente pentru marcarea acestor celule (3). În gastrita atrofică şi anemia Biermer, membrana microcanaliculelor pare a fi situsul antigenic împotriva căruia sînt dirijaţi anticorpii autoimuni.

c) Celulele principale (zimogene), mai mici şi mai numeroase decît celulele parietale, în special în glandele regiunii fundice, au formă de piramidă trunchiată, cu diametrul de 7—16 μ şi sînt situate în cele două treimi profunde ale glandei. Aceste celule, cu aspect morfologic similar celui al celulelor zimogene din glandele salivare şi pancreatice (fig. 44), au nucleul situat la polul bazal, unde citoplasma este bogată în ergastoplasmă bazofilă, mitocondrii puţine, situate în părţile laterale şi bazale ale celulei şi avînd variaţii numerice

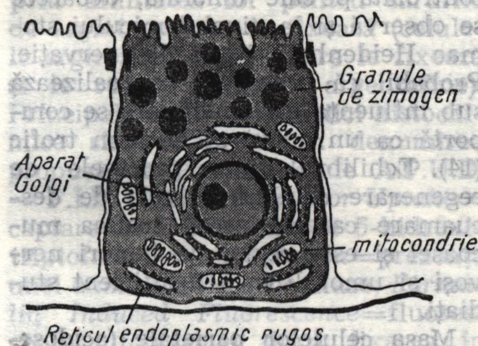


Fig. 44 — Celulă principală (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R., 1976).

şi dimensionale legate de ciclul secretor celular, un aparat Golgi voluminos întotdeauna supranuclear, cuprinzînd mai multe cisterne paralele cu dilataţii în formă de saci la extremităţi şi la polul apical cu granule secretorii, colorabile intens cu albastru de toluidină.

Microscopia electronică evidenţiază prezenţa unui reticul endoplasmic granular bine dezvoltat, saci golgieni mari juxta- şi supranucleari şi în regiunea apicală numeroase granule secretorii rotunde sau ovale cu diametrul 1—3 μ, înconjurate de o membrană (3) şi constituite din pepsinogen tip I şi II (18). Se admite că, în afara pepsinogenului, celulele principale ar sintetiza şi renina, care coagulează laptele şi gelatinaza, care degradează gelatina şi, deoarece nu s-au evidenţiat deosebiri morfologice intercelulare, se presupune că aceeaşi celulă ar sintetiza toţi aceşti compuşi.

Ingestia alimentară degranulează celulele principale, degranulare care coincide cu creşterea activităţii peptice a sucului gastric după o stimulare secretorie. În acelaşi timp se produce hipertrofia aparatului Golgi, care traduce creşterea sintezei proteice (14). Secreţia pepsinogenului se face prin fuzionarea membranei granulelor cu membrana plasmatică a celulei şi eliberarea conţinutului granulelor în lumenul glandular.

Celulele principale, spre deosebire de cele parietale, par a se divide, intervalul dintre două diviziuni fiind la şoarece de aproximativ 2 luni (3).

d) Celulele endocrine ale glandelor fundice vor fi descrise la sistemul endocrin A.P.U.D. al stomacului.

Glandele antropilorice ocupă aproximativ 15—20% din suprafaţa mucoasei gastrice. Trecerea de la glandele regiunii fundice la cele ale regiunii pilorice se face printr-o zonă de tranzit, unde se găsesc glande de tip intermediar, prezentînd caractere ale ambelor tipuri glandulare. În porţiunea pilorică sau antrală foveolele gastrice sînt mult mai adînci decît în alte regiuni gastrice şi de aceea glandele din regiunea antropilorică

sînt tubulare scurte, ramificate și încolăcite (fig. 45). Celulele exocrine ale glandelor pilorice, care secretă mucus și pepsinogen, sînt mici, prismatice, cu nucleul așezat adiacent la membrana bazală, granule secretorii

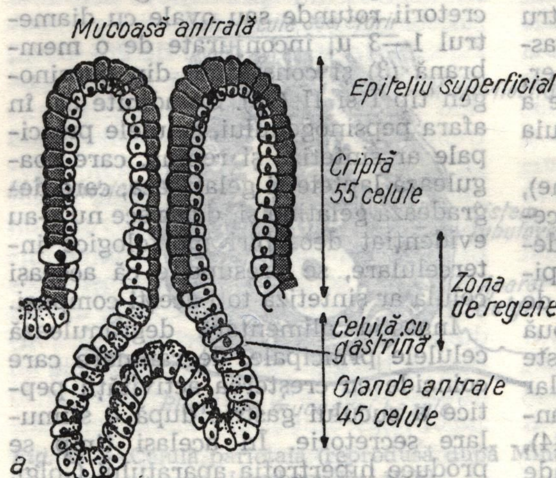


Fig. 45 — Schema glandelor mucoasei antrale (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

foarte numeroase ocupînd citoplasma latero- și supranucleară. Fiecare granulă este limitată de o membrană și conține o mică granulă proteică înglobată în mucus (3). Pepsinogenul antral este exclusiv de tip II (18) și pare a fi localizat mai ales în microgranula proteică. Celulele antrale excretă probabil conținutul lor în lumenul gastric în cursul digestiei, fenomen demonstrat la animal, dar încă nestudiat la om (3). Printre celulele mucoide, în apropierea sfincterului piloric, se găsesc numeroase celule parietale.

Celulele endocrine ale glandelor pilorice, în număr redus, dețin un rol fiziologic fundamental prin secreția de gastrină și serotonină.

Cinetica celulelor gastrice, studiată cu timidină tritiată, care se încorporează în ADN sintetizat în nucleu, furnizînd indicații asupra ratei de diviziune celulară, a precizat că celulele mucoasei gastrice se reînnoiesc permanent din zonele de regenerare, situate între fundul criptelor și începutul glandelor, în regiunea fundică și mai aproape de fundul glandelor, în regiunea antrală (fig. 45 și 48). Celulele din aceste zone de regenerare, avînd la om un ciclu de 30 ore, se divid continuu, progresează spre suprafață în 4—5 zile, constituind epiteliul de acoperire și, apoi, în decurs de 2—3 zile se descuamează în lumenul gastric. Celulele glandelor gastrice se reînnoiesc de asemenea din celule sușă, dar mult mai lent și supraviețuirea lor este de cîteva luni.

Activitatea de regenerare suferă variații fiziologice, cele mai bine cunoscute fiind cele legate de ciclul alimentar. După 12 ore de la alimentare s-a demonstrat o intensificare a regenerării celulelor controlată pe cale umorală, deoarece se observă și la nivelul micului stomac Heidenhain lipsit de inervație. Probabil că procesul se realizează sub influența gastrinei, care se comportă ca un adevărat hormon trofic (14). Echilibrul dintre procesele de regenerare celulară și cele de descuamare caracterizează trofica mucoasei și este reglat de factori nervoși și umorali încă insuficient studiați.

Masa celulelor parietale (acidosecretante), mai mare la bărbat decît la femeie, scade progresiv cu vîrsta, procesul fiind intensificat în gastritele cronice atrofice. În schimb, în ulcerul duodenal, dar mai ales în sindromul Zollinger-Ellison, masa celulelor parietale este mult crescută, probabil ca urmare a hipergastrinemiei (14).

Masa celulelor principale (zimogene) se modifică paralel cu cea a celulelor parietale în gastritele atrofice, dar nu crește similar masei celulelor parietale în sindromul Zollinger-Ellison.

Celulele mucoase de înveliș se dediferențiază în gastritele cronice pierzîndu-și capacitățile mucosecretante, se divid mai rapid și au o viață mai scurtă. În schimb, în gastrita hipertrofică Ménétrier aceste celulele proliferează excesiv, păstrîndu-și caracterele secretorii (14).

Sistemul endocrin al stomacului

Sistemul endocrin al stomacului (A.P.U.D. — F.I.F.) este constituit din celule speciale diseminate în epiteliul glandelor antrale și fundice. Aceste celule fac parte din sistemul endocrin gastro-entero-pancreatic, care derivă din celulele sușă neuroectodermice situate în creasta neurală și care colonizează apoi mugurii embrionari digestiv, tiroidian și bronșic. Celulele endocrine sînt caracterizate prin afinitatea lor pentru sărurile de argint pe care le fixează (celulele argirofile), sau pe care le fixează și le reduc (celulele argentafine). Principalele lor carateristici histochimice sînt rezumate în denumirea propusă de Pearse: celule A.P.U.D. — F.I.F. (*Amine Precursor Uptake*= captare de DOPA sau de 5-hidroxitriptofan; *Decarboxylation*=prezența unei aminoaciddecarboxilaze; *Formalin Induced Fluorescence*=fluorescența citoplasmei după fixarea în formol).

Morfologic, aceste celule de formă ovală sau piramidală prezintă la polul bazal granule secretorii de aspect mai mult sau mai puțin dens, limitate de o membrană. În urma unui stimul secretor, conținutul granulelor este eliberat și granula rămîne goală. S-au putut descrie cicluri secretorii caracterizate prin alternanța fazelor de excreție și de sinteză.

Celulele endocrine ale sistemului A.P.U.D. au o dublă potențialitate: secreția de amine (catecolamine sau serotonină) și secreția de hormoni polipeptidici. Polul apical al acestor celule prezintă în general microvilozități care pătrund în lumenul glandular, realizînd contactul celulei cu substanțele dizolvate. În acest fel celula se comportă în același timp ca un receptor sensibil și ca o celulă endocrină. Un anumit număr de celule endocrine, aparținînd tipului enterocromafine-like nu sînt în contact cu lumenul digestiv, ele fiind „închise".

Nomenclatura și clasificarea celulelor endocrine digestive nu sînt încă definitive și clasificarea lor trebuie considerată provizorie și incompletă. În afara caracteristicilor A.P.U.D. — F.I.F., comune tuturor acestor celule, diferitele tipuri celulare sînt desemnate, cînd este posibil, prin literele care corespund inițialei hormonului secretat.

a) *Celulele enterocromafine (celule E.C.)* sînt celule cromafine și argentafine care reduc fericianura ferică și dau o fluorescență galbenă după tratarea țesutului prin metoda Falk și Hillarp (3). La microscopul electronic, granulele lor, situate la polul bazal și avînd diametrul de 200 mμ, apar alungite, reniforme și foarte dense. Celulele enterocromafine, prezente în tot lungul tubului digestiv, sînt mai abundente la nivelul antrului și duodenului. Ele secretă serotonină.

b) *Celulele enterocromafine-like (celulele E.C.L.)*, prezente numai în mucoasa fundică (17), sînt celule cromafine și argentafine. Granulele lor secretorii de diametre foarte variabile, de la 100 pînă la 600 mμ, au un globul dens excentric, separat de membrană printr-un halou foarte

clar. Nu se cunoaște produsul de secreție al acestor celule dar, pe baza analogiei ultrastructurii lor cu cea a celulelor medulosuprarenaliene, s-a sugerat că ar secreta catecolamine (6).

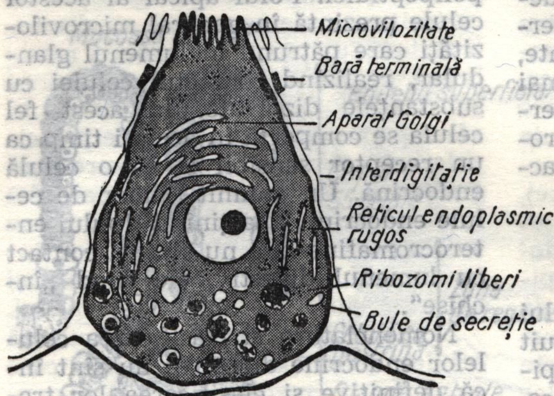


Fig. 46 — Celulă G (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

Probabil că aceste celule sînt cele care constituie tumorile carcinoide gastrice, care secretă doar mici cantități de serotonină.

c) *Celulele D,* situate în mucoasa antrală și fundică (3), sînt celule argirofile, colorabile prin reacția Hellman și poate prin cea a lui Grimelius (3), conținînd granule secretorii cu diametrul de 250—450 mμ și densitate neregulată. Deși asemănătoare morfologic cu celulele A_1 sau D ale insulelor Langerhans, aceste celule nu par să conțină gastrină, în schimb, prin metode citoimunologice s-a evidențiat prezența de somatostatină și encefaline. Degranularea lor la cîini după instilarea de acid clorhidric în antru (8) sugerează că ar deține funcții hormonale cu influență asupra secreției acide.

d) *Celulele A enteroglucagon sau celulele A like (celulele A.L.),* situate la nivelul fundusului, sînt asemănătoare celulelor A_2 din insulele Langerhans și celulelor L („largi" — cu granulații mari) ale intestinului. La polul bazal celulele A.L. conțin granule dense și sferice, cu diametrul de 150 mμ. Ele secretă enteroglucagon (7), dar prezintă imunoreactivitate și față de anticorpi anti-CCK-PZ și antiendorfine.

e) *Celulele cu gastrină (celulele G),* caracteristice stomacului (fig. 45), sînt intercalate între celulele mucoase ale glandelor antrale, mai ales de-a lungul micii curburi, devin mai frecvente spre pilor, dar se găsesc și în mucoasa duodenală. Granulele lor sferice, cu diametru de 250 mμ, au o matrice mai mult sau mai puțin densă, granulată sau filamentoasă, separată de membrană printr-un halou îngust (17). Prin metode imunocitochimice s-a precizat că în granulele celulelor G se găsesc gastrină (10), excretată printr-un mecanism de solubilizare și nu prin exocitoză (5), dar și encefalină, endorfine, ACTH și GH. Numărul celulelor G crește în gastritele atrofice fundice, atunci cînd distrugerea celulelor parietale nu mai permite realizarea unei secreții acide, dar și în anumite cazuri de ulcer duodenal cu masă crescută de celule parietale, probabil, prin insensibilizarea celulelor la acțiunea inhibitoare a secreției acide (11).

Pe baza dimensiunii, formei și densității electronice a granulelor prezente în celulele endocrine din mucoasa gastrică, în afara subtipurilor celulare menționate, se mai descriu:

— celule D_1 (H), prezente și în intestin și pancreas, cu granulele avînd diametrul variabil și conținînd VIP;

— celule P, care se găsesc și în mucoasa intestinului subțire și în pancreas, ar secreta bombesina;

— celule X, reprezentînd 3—20% din totalul celulelor endocrine, cu

granule avînd diametre variabile şi care încă nu se ştie ce secretă.

Celulele sistemului endocrin gastric au un ciclu de 4—120 de zile, sînt stimulate de anumite caracteristici fizice sau de unii constituenţi ai conţinutului gastric (substanţe micromoleculare: glucoză, aminoacizi, acizi graşi etc.) şi excretă prin exocitoză, pe părţile laterale şi bazale ale celulei, hormonii şi aminele conţinute în granulele citoplasmatice. Aceşti factori acţionează local asupra unor structuri „ţintă", reprezentate probabil de celulele intraepiteliale, fibrele musculare ale vaselor sanguine şi cele din stratul muscular al peretelui gastric. Celulele sistemului endocrin gastric seamănă, deci, prin proprietăţile lor funcţionale şi chiar prin morfologia lor cu neuronii sensitivi sau cu celulele neuroendocrine şi, de aceea, au mai fost denumite paraneuroni, iar hormonii pe care îi secretă au fost asimilaţi mediatorilor chimici (11) (a se vedea Capit. „Hormonii gastro-intestinali").

Musculara mucoasei este constituită din fibre musculare netede dispuse într-un strat intern circular şi un strat extern longitudinal, cărora li se adaugă în regiunea corpului gastric un al treilea strat circular în afara celui longitudinal. Fibre provenite din stratul intern circular pătrund în corionul mucoasei, separînd glandele în mici lobuli.

Musculatura mucoasei facilitează eliminarea produsului de secreţie al glandelor, intervine în reglarea irigaţiei mucoasei prin influenţele exercitate asupra vaselor sanguine care trebuie să o străbată pentru a ajunge din submucoasă în mucoasă şi, în sfîrşit, întinde sau accentuează faldurile mucoasei gastrice.

Tunica submucoasă

Tunica submucoasă este alcătuită din ţesut conjunctiv lax, bogat în fibre colagene şi elastice şi conţinînd numeroase adipocite, mastocite, limfocite, eozinofile, vase sanguine şi limfatice, plexul nervos Meissner (4).

Tunica musculară

Tunica musculară este constituită din fibre musculare netede şi are grosime inegală, fiind mai subţire la nivelul corpului şi fundului gastric, regiune cu rol de rezervor, şi mai puternică la nivelul antrului unde are loc amestecul, triturarea şi apoi evacuarea conţinutului gastric. Fibrele musculare ale stomacului sînt dispuse în 3 straturi:

— Stratul muscular extern cu dispoziţie longitudinală continuă stratul similar esofagian şi la nivelul cardiei se împarte în 2 benzi, din care cea mai groasă şi mai îngustă se răspîndeşte de-a lungul micii curburi, trimiţînd prelungiri oblice care se unesc cu fibrele circulare, iar cealaltă bandă se distribuie marii curburi. Cele două benzi se reunesc în regiunea pilorică, constituind un manşon continuu, care se continuă pe duoden. Feţele stomacului au deci un strat foarte subţire de fibre musculare longitudinale.

— Stratul muscular mediu, mult mai bine dezvoltat, este constituit din fibre cu dispoziţie circulară, care înconjoară ca nişte anse stomacul, îndesindu-se mult în regiunea antropilorică şi continuîndu-se cu stratul muscular similar al duodenului.

— Stratul muscular profund este alcătuit din fibre musculare dispuse oblic, prelungind fibrele circulare cele mai profunde ale esofagului. Acest strat capătă o dezvoltare specială în regiunea fundică, iar sub unghiul His fibrele în formă de U se distribuie ambelor feţe ale stomacului.

Sfincterul piloric, al cărui rol principal se pare că este de a împiedica

refluxul conținutului duodenal în stomac (2), este alcătuit din fibre musculare discontinue, orientate în diverse direcții, dar predominînd cele circulare. Separarea acestor fibre musculare de cele ale duodenului se face printr-un strat subțire de țesut conjunctiv — segmentul hipomuscular.

Tunica seroasă

Tunica seroasă este formată dintr-un strat subțire de țesut conjunctiv lax peste care se află mezoteliul peritoneal.

Vascularizația stomacului

Irigația arterială a stomacului

Irigația arterială a stomacului provine din cele două arcade arteriale, care se formează de-a lungul celor două curburi ale stomacului din artere ce provin din trunchiul celiac, direct sau din ramurile sale terminale. Arcul arterial al micii curburi este format de artera coronară, ramură a trunchiului celiac și artera pilorică, desprinsă din artera hepatică. Ambele artere constitutive se bifurcă, formînd o dublă arcadă arterială de-a lungul micii curburi. Arcul arterial al marii curburi se constituie prin anastomoza arterelor gastroepiploice, cea stîngă provenind din artera splenică și cea dreaptă din artera gastroduodenală, ramură a arterei hepatice. Porțiunea superioară a marii tuberozități primește irigația și prin sistemul vaselor scurte, ramuri ale arterei splenice.

Între ramurile arteriale ale arcadelor vasculare există numeroase anastomoze, cu toate acestea se admite că artera pilorică irigă partea anterosuperioară a regiunii antropilorice, artera gastroepiploică dreaptă partea inferioară a antrului și o treime din marea curbură, artera splenică, prin gastroepiploica stîngă și vasele scurte, irigă partea stîngă a corpului gastric și artera coronară partea sa dreaptă. Dar între teritoriile celor două artere gastroepiploice nu există legături directe intragastrice, legătura între ele făcîndu-se prin anastomoze extragastrice (19).

Din cele două arcade se desprind în unghi drept numeroase ramuri care formează plexuri: subseros, intramuscular și submucos, acesta din urmă fiind mai bogat la nivelul marii curburi fundice. Din plexul submucos se desprind arteriole lungi, care se capilarizează apoi în jurul glandelor mucoasei.

Stomacul primește aproximativ 20% din debitul sanguin mezenteric, din care 16% se distribuie fundusului și 4% antrului, cea mai mare parte (70%) din sîngele arterial irigînd mucoasa. Debitul sanguin al stomacului este variabil în funcție de activitatea secretorie, deși creșterea debitului sanguin nu implică în mod necesar și creșterea secreției gastrice. Alimentația, stimularea vagală, histamina și gastrina măresc debitul arterial al stomacului, iar catecolaminele, secretina, stimularea simpaticului și vagotomia îl diminuează.

Sistemul venos al stomacului

Sistemul venos al stomacului începe de la nivelul rețelei submucoase și se suprapune topografic peste cel arterial, avînd aceleași caracteristici ca și alte rețele venoase aparținînd sistemului portal și anume fiecare arteră este însoțită de o singură venă, fără ca această alăturare să fie permanentă, mai ales în segmentul terminal al venei. Cea mai mare parte din sîngele care a irigat stomacul este drenată în vena portă, dar o parte ajunge în sistemul cav prin ve-

nele esofagiene, sau prin anastomozele cu venele peretelui posterior al marii tuberozități.

Anastomozele arteriolo-venoase sînt localizate în musculara mucoasei, submucoasă și seromusculoasă, au obișnuit un traiect drept, rareori sinuos sau turbionar și dețin o importanță deosebită funcțională (19). Prin deschiderea sau închiderea acestor căi de comunicație directe între arteriole și venule, se pot realiza importante modificări în irigația capilară, atît în condiții normale cît și în patologie (a se vedea „Gastritele acute").

Inervația stomacului

Stomacul, similar celorlalte segmente ale tubului digestiv, posedă o inervație intrinsecă, constituită dintr-o rețea de microganglioni situați în peretele gastric și o inervație extrinsecă, formată din fibre nervoase aferente și eferente, parasimpatice și simpatice, care leagă microganglionii intramurali cu centrii vegetativi superiori ce reglează activitatea secretorie și motorie a stomacului.

Inervația intrinsecă

Inervația intrinsecă este formată dintr-un complex de plexuri și ganglioni care formează 5 structuri intramurale, dintre care 2 principale și 3 secundare, dispuse variabil de-a lungul tractului digestiv, dar deosebit de bine individualizate la nivelul stomacului. Plexurile ganglionare principale sînt: plexul mienteric (Auerbach) și plexul submucos (Meissner).

Plexul Auerbach, situat între stratul muscular circular și cel longitudinal al peretelui tubului digestiv, este constituit dintr-o rețea triplă de fibre nervoase. Rețeaua primară este formată din fibre nemielinizate care leagă între ei un mare număr de ganglioni, rețeaua secundară se află de fapt în continuarea rețelei primare, avînd un număr mai mic de ganglioni, iar rețeaua terțiară reprezintă legăturile fine dintre fibrele rețelei secundare.

Plexul Meissner este localizat submucos, fiind constituit tot dintr-o rețea de fibre și ganglioni.

Plexurile secundare formează 3 structuri: plexul subseros conține fibre numeroase alături de puțini ganglioni, plexul mienteric profund, situat în stratul muscular circular, are o structură asemănătoare plexului Auerbach, iar plexul mucos, care reprezintă o rețea foarte fină de fibre distribuite subglandular, interglandular și chiar intravilos, conține puțini neuroni și este de fapt prelungirea plexurilor submucoase. Densitatea ganglionilor și plexurilor mienterice este variabilă, ea fiind mai mare la nivelul stomacului și a intestinului subțire decît în esofag și colon.

Ganglionul mienteric prezintă multe asemănări structurale cu ganglionii din S.N.C. Fiecare ganglion este constituit din 2—20 neuroni, în contact cu fibre de origine extrinsecă și intrinsecă. Neuronii prezintă un număr variabil de dendrite, prin care realizează sinapse intramurale multiple de tip axo-dendritic, iar în jurul neuronilor sînt dispuse celule gliale, mai numeroase decît neuronii.

Neuronii care intră în constituția microganglionilor intramurali sînt grupați, pe baza morfologiei lor, în două tipuri (Doghiel):

— celulele de tip I, prezente exclusiv în plexul mienteric, sînt multipolare, cu dendrite scurte, care se termină pe neuronii de tip II din același microganglion și cu axon lung, care se poate conecta cu celule de tip II din alți microganglioni, do-

vedind că îndeplinesc funcții asociative;

— celulele de tip II, prezente în ambele plexuri, cu dendrite puține și lungi, conectate cu neuronii de tip I din același microganglion sau din cei învecinați și axoni cu distribuție diferită, cei ai neuronilor din plexul mienteric se termină pe fibrele tunicii musculare a stomacului, iar cei ai neuronilor din plexul submucos se termină în musculara mucoasei (4).

Structura neuronală a plexurilor intramurale este foarte heterogenă. Cercetările histochimice și electronomicroscopice au precizat că în plexurile intramurale se găsesc diverse tipuri de neuroni și fibre nervoase. Mulți neuroni sînt colinergici și pot fi considerați ca neuroni parasimpatici postganglionari, la nivelul lor terminîndu-se fibre parasimpatice presinaptice, dar și fibre simpatice postsinaptice, primele cu mediație colinergică și efect stimulator, secundele cu mediație adrenergică și efect inhibitor (efect α), excepție făcînd regiunile sfincteriene unde efectul α este stimulator. În plexul Auerbach se găsesc și neuroni purinergici, ale căror prelungiri axonice scurte se termină în straturile musculare longitudinal și circular și a căror stimulare, realizată doar de fibrele vagale, este urmată de descărcarea de nucleotide purinice. În aceste plexuri nu se găsesc neuroni adrenergici, dar printre celule se află fibre postsinaptice adrenergice, care se distribuie direct fibrelor musculare netede.

În ultimii ani s-au acumulat o serie de date care dovedesc existența unei mediații peptidergice la nivelul plexurilor intramurale, izolîndu-se și caracterizîndu-se biochimic o serie de peptide care inițial au fost identificate în structurile centrilor nervoși superiori și apoi în tractul digestiv (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali"). Semnificația funcțională a neuronilor cu transmitere peptidergică este necunoscută, efectele acestor substanțe asupra secreției și motilității gastrice fiind multiple și atît excitatoare cît și inhibitoare (44).

Plexurile conțin și neuroni senzitivi cu rol important în realizarea unor reflexe locale, ca de exemplu reflexul peristaltic provocat de distensie sau reflexele declanșate de excitarea mecanică sau chimică a mucoasei gastrice. Corelația dintre morfologia, mediația chimică și electrofiziologia neuronilor intramurali este încă departe de a fi fost lămurită. Se pare că numai o mică parte a neuronilor din plexurile intramurale fac sinapsă cu fibre vagale, fiind controlați de centrii nervoși superiori, în timp ce majoritatea neuronilor intramurali servesc la realizarea reflexelor secretorii și motorii locale.

Axonii eferenți ai neuronilor intramurali se distribuie celulelor efectoare secretorii, motorii și absorbtive, precum și celulelor endocrine. În drumul lor spre celulele efectoare, axonii prezintă numeroase ramificații care se termină în vecinătatea celulelor în niște tumefieri conținînd veziculele de neurotransmițători, ce formează contacte sinaptice cu celulele efectoare. Axonii sînt înveliți cu o teacă formată din celule Schwann, exceptînd formațiunea terminală, sinaptică. Formațiunile terminale conțin două feluri de vezicule: unele rotunde, agranulare, cu diametrul de 30—50 nm, conțin acetilcolină, iar altele mari, de 60—200 nm, granulare, cu un nucleu dens, conținînd mediatori noncolinergici și nonadrenergici, încă neidentificați. Pe baza ultrastructurii, nu se pot distinge terminațiile secretorii de cele motorii. Uneori

distanța dintre formațiunea terminală și celula efectoare este mai mare, realizîndu-se așa-numita sinapsă la distanță.

Ganglionii intramurali se pare că dețin un rol complex de integrare a impulsurilor stimulatoare și inhibitoare și de legătură cu sistemul nervos parasimpatic și simpatic extrinsec. Se admite obișnuit că plexul Auerbach ar avea rol motor, coordonînd motilitatea stomacului, iar plexul Meissner, ai cărui neuroni trimit prelungiri spre mucoasă constituind plexul mucos, ar avea rol senzitiv, controlînd reflexele locale secretorii și motorii declanșate de stimularea mecanică sau chimică a mucoasei.

Inervația extrinsecă

Inervația extrinsecă este asigurată atît de parasimpatic (nervii vagi) cît și de simpatic (nervii splanhnici).

Nervii vagi, cei mai importanți pentru funcționalitatea stomacului, iau naștere în șanțul colateral al bulbului, și sînt constituiți din fibre colinergice aferente și eferente și un anumit contingent de fibre adrenergice eferente.

Fibrele colinergice aferente, cele mai numeroase (90% din total), transmit nucleului solitar bulbar impulsuri declanșate de stimularea mecanică sau chimică a receptorilor din mucoasă, submucoasă și musculoasă, asigurînd sensibilitatea generală a stomacului.

Majoritatea fibrelor aferente sînt mielinizate, doar o mică parte fiind nemielinizate, iar morfologic și histochimic nu se pot diferenția de fibrele eferente.

Neuronii senzoriali obțin informațiile de la o serie de receptori specializați pentru convertirea activității mecanice și chimice în semnale electrice ce se vor propaga de-a lungul căilor aferente. Tractul gastro-intestinal — spre deosebire de piele și musculatura striată — este lipsit de proprioceptori, iar receptorii pentru temperatură și presiune sînt în număr redus. În schimb, s-au identificat numeroși mecanoceptori, chemoceptori și osmoceptori. Deși durerea este un simptom cardinal într-o serie de afecțiuni digestive, nu s-au identificat la nivelul tubului digestiv algoreceptori. În general, morfologia receptorilor gastro-intestinali este foarte puțin cunoscută.

Mecanoreceptorii sînt de două categorii: receptori cu adaptare lentă, care înregistrează evenimentele motorii statice și dinamice și receptori cu adaptare rapidă, care sesizează doar modificări dinamice. Receptorii cu adaptare lentă, care se găsesc la nivelul fibrelor musculare, sesizează oscilațiile de tensiune ale fibrelor musculare (distensia gastrică sau contracțiile spontane) și prezintă descărcări permanente, intervenind, deci, în reglarea motricității gastrice. Mecanoceptorii cu adaptare rapidă, mai denși la nivelul seroasei și mucoasei intestinului subțire, reacționează la stimuli mecanici de scurtă durată dar cu intensitate mare și descarcă salve de impulsuri.

Chemo- și osmoceptorii sînt implicați în perceperea stimulilor de natură chimică și osmotică. Receptorii de acid și osmoceptorii au fost identificați la nivelul mucoasei gastrice și duodenale.

Receptorii nociceptivi, cu o largă distribuție în tractul gastro-intestinal, transmit informațiile nocive: inflamație, iritație, distensie pasivă, contracție puternică, tracțiune, dar identitatea lor morfologică nu este cunoscută.

Fibrele colinergice eferente au pericarionii în nucleul dorsal al

vagului, la rîndul său, controlat de către nucleii hipotalamici, dintre care cei laterali, considerați ca adevărați centri gastrosecretori, sînt constant inhibați de nucleii ventromediali sensibili la hipoglicemie. Prin intermediul conexiunilor hipotalamice, nucleul dorsal al vagului transmite și primește impulsuri de la talamus, scoarță, rinencefal și trunchiul cerebral. Fibrele colinergice eferente sînt de două tipuri: unele cu prag coborît, a căror stimulare produce contracții gastrice și altele cu prag ridicat, care inhibează contractilitatea gastrică și măresc fluxul sanguin și activitatea secretorie clorhidropeptică. Aceste fibre vagale preganglionare ajunse la nivelul stomacului fac sinapse cu unele celule colinergice și purinergice ale plexurilor intramurale, iar fibrele postganglionare scurte și în întregime intraparietale se distribuie glandelor și musculaturii gastrice.

Fibrele eferente adrenergice din nervii vagi, cele mai multe postsinaptice, probabil că au mai ales influențe asupra motricității gastrice, ele terminîndu-se sau pe neuronii colinergici ai plexului mienteric sau în vecinătatea fibrelor musculare netede între care eliberează mediatorul lor chimic (noradrenalina). Prezența în nervii vagi a fibrelor eferente colinergice și adrenergice explică constatarea că stimularea vagală produce, fie contracția musculaturii gastrice (fibrele colinergice), fie relaxarea ei, mai ales a regiunii fundice (fibrele adrenergice sau purinergice).

Nervii splanhnici conțin fibre aferente și eferente adrenergice, dar și un număr de fibre eferente colinergice. Fibrele eferente adrenergice, provenite din neuronii coarnelor laterale ale segmentelor medulare T_5—T_{10}, ies din măduvă prin rădăcinile dorsale, străbat ganglionii lanțului simpatic paravertebral și apoi intră în constituția nervilor splanhnici mari. Cele mai multe fibre fac sinapsa cu neuroni din ganglionii celiaci, iar fibrele postganglionare ajung la stomac, împreună cu ramurile arteriale provenite din trunchiul celiac. Aceste fibre au în special rol motor, rolul lor secretor fiind incert. Dar nervii splanhnici conțin și fibre eferente colinergice, de aceea stimularea lor provoacă în general inhibiția motricității (fibrele adrenergice) și mai rar stimularea ei (fibrele colinergice). Fibrele aferente adrenergice, care urmează în sens invers drumul celor eferente, sînt afectate transmiterii impulsurilor legate de sensibilitatea dureroasă a stomacului.

Bibliografie selectivă

1. DAVENPORT H. W. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1939, 97, 32.
2. DAVENPORT H. W. — A Digest of Digestion, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1975.
3. DEBRAY CH., GEFFROY Y. — Précis des maladies du tube digestif, Masson et Cie, Paris, 1977, p. 106—111.
4. DICULESCU I., ONICESCU DOINA, RÎMNICEANU C. — Histologie, vol. II, Edit. didactică și pedagogică, București, 1971, p. 128—152.
5. FORSSMANN W. G., ORCI L. — *Z. Zellforsch.*, 1969, 101, 419.
6. FORSSMANN W. G., ORCI L., PICTET R., RENOLD A. E., ROUILLER C. — *Cell. Biol.*, 1969, 40, 692.
7. FREXINOS J., VIGONI F., RIBET A. — *Biol. Gastroentérol.*, 1972, 5, 21.
8. FUJITA T., KOBAYASHI S. — *Z. Zellforsch.*, 1971, 116, 52.
9. GIRODET J., LEWIN M., SOUMARMON A., CHERET A. M., BONFILS S. — *Biol. Gastroentérol.*, 1973, 6, 273.
10. GREIDER M. H., STEINBERG V., McGUIGAN J. E. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 572.
11. GRUBE D., FORSSMANN W. G. — *Horm. Metab. Res.*, 1979, 11, 589.
12. HELANDER F., HIRSCHOWITZ B. I. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 951.

13. LIPKIN M., SHERLOK P., BELL B. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 721.
14. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep-Editions-Villeurbanne, 1976, p. 2—33.
15. O'BRIEN P., ROSEN S., TRENCISBUCK L., SILEN W. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 870.
16. RUBIN W., ROSS L. L., SLEISENGER M. H., JEFFRIES G. H. — *Lab. Invest.*, 1968, 19, 598.
17. RUBIN W. — *Gastroenterology*, 1972, 62, 784.
18. SAMLOFF H., LIEBMAN W. H. — *Gastroenterology*, 1973, 65, 36.
19. STOICA TR. — Antrectomia asociată cu vagotomia în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, Ed. medicală, București, 1978, p. 11—34.

Compoziția și mecanismele secreției sucului gastric

Sucul gastric este un amestec al secrețiilor produse de multiplele elemente celulare ale mucoasei gastrice, organizate în structuri glandulare cu morfologie și funcții diferite în diversele zone topografice ale stomacului.

Datele de morfologie funcțională descrise anterior, au evidențiat complexitatea structurii glandulare a stomacului, același tip de celule fiind prezent în mai multe structuri glandulare distincte morfologic și topografic, același component al sucului gastric fiind produs de mai multe celule, iar diferitele tipuri celulare producînd mai mulți componenți ai sucului gastric. Relațiile dintre tipurile de celule ale mucoasei gastrice și secreția acestora sînt redate schematic în tabelul IV.

TABELUL IV

TOPOGRAFIA, MORFOLOGIA ȘI SECREȚIA CELULELOR GLANDELOR GASTRICE

Regiunea	Celule	Secreția
I. Regiunea cardială	1. Celule mucoase	Mucosubstanțe
	2. Celule parietale	HCl, substanțe de grup sanguin
	3. Celule zimogene	Pepsinogen
II. Regiunea fundică	1. Celule superficiale	Electroliți, mucus
	2. Celule parietale	HCl, factorul intrinsec, subst. de grup sanguin
	3. Celule principale	Pepsinogen, electroliți, (Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^{2-})
	4. Celule mucoase	Mucosubstanțe
	5. Celule endocrine	
	— tip D	Somatostatină
	— tip EC_1	Histamină (?)
		Kinine (?)
	— tip P	Substanțe P, bombesină
III. Regiunea pilorică	1. Celule mucoase	Mucosubstanțe
		Electroliți (K^+, Na^+, Cl^-, HPO_4^{2-})
	2. Celule endocrine	
	— tip G	Gastrină
	— tip D	Somatostatină
	— tip P	Bombesină

Sucul gastric este constituit din amestecul secrețiilor acestor celule, la care se adaugă transsudatul plasmatic rezultat prin difuziunea în lumenul gastric a apei, electroliților și a unor mici cantități de proteine plasmatice (7, 8, 15).

Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 de ore este de aproximativ 1 200—1 500 ml, cu variații în funcție atît de dietă, cît și de alți factori care influențează secreția gastrică. Studii asupra variațiilor secreției gastrice au precizat că secreția este maximă în fazele digestive și minimă în cele interdigestive (7); de asemenea, s-a arătat că secreția gastrică variază în funcție de masa celulelor parietale, fiind mai mare la bărbat decît la femeie, atingînd un maxim între 20—30 de ani și apoi diminuînd, concomitent cu atrofia mucoasei.

Cercetări efectuate la om au evidențiat variații ale compoziției ionice a sucului gastric în funcție de rata secreției, pe măsură ce crește activitatea secretorie, diminuează concentrația Na^+ și crește cea a H^+, iar concentrațiile Cl^- și K^+ rămîn aproape nemodificate (fig. 47). Aceste variații ionice pot fi explicate prin 3 ipoteze:

1) Majoritatea autorilor admit că lichidul acid secretat de către celulele oxintice ar avea o compoziție electrolitică constantă, deși acest fapt nu a fost încă dovedit direct. Apare mai probabil ca lichidul secretat să aibă o compoziție relativ constantă, variațiile de compoziție ale sucului gastric fiind rezultatul intervenției celorlalte două mecanisme.

2) Alte celule ale mucoasei gastrice (celulele epiteliale de acoperire, celulele principale de la colul glandelor etc.) secretă mici cantități de lichid cu compoziție similară celei a unui ultrafiltrat plasmatic, rata secreției fiind considerată constantă atunci cînd este stimulată secreția acidă, deși nu s-au adus încă dovezi convingătoare. Relațiile dintre compoziția sucului gastric colectat din stomac după stimulare și

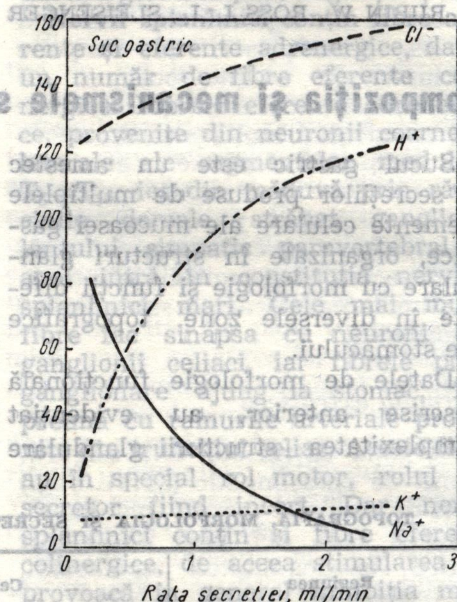


Fig. 47 — Corelațiile dintre concentrațiile unor electroliți din sucul gastric și rata secreției (după Davenport H. W., 1975).

rata secreției, vor fi deci rezultatul amestecului unui lichid cu compoziția ultrafiltratului plasmatic, secretat la o rată constantă, cu sucul acid secretat la o rată variabilă.

3) Retrodifuziunea H^+ secretați, prin schimb cu Na^+, pe măsură ce sucul gastric se scurge pe mucoasă, are ca urmare un transfer de H^+ din sucul gastric în mucoasă și un transfer de Na^+ din lichidele extracelulare în sucul gastric.

Explicațiile 2 și 3 nu se exclud, ci probabil că intervin concomitent. Mecanismele menționate constituie baza principalelor ipoteze emise pentru explicarea secreției gastrice, fie-

care ipoteză explicînd satisfăcător doar o parte din faptele experimentale acumulate.

Ipoteza dublei secreţii a stomacului preconizată de Pavlov (15), dezvoltată ulterior de Hollander (14) şi confirmată mai recent de Makhlouf (15a), este acceptată actualmente de cei mai mulţi gastroenterologi. Conform acestei ipoteze celulele parietale ale glandelor fundusului şi corpului gastric secretă componenta acidă (parietală) a sucului gastric, avînd următoarea compoziţie ionică: H^+ pînă la 170 mM/l (15), K^+ — 15 mM/l, Cl^- — 165 mM/l (Fig. 48). Celulele parietale secretă de asemenea factorul

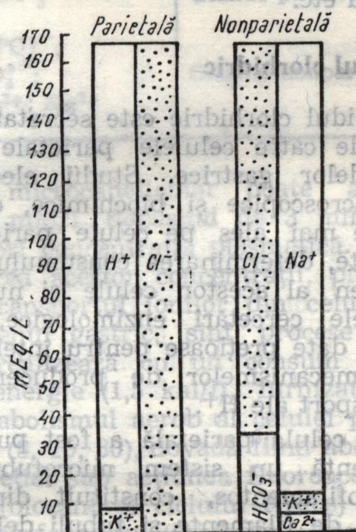


Fig. 48 — **Reprezentarea schematică a principalilor ioni în secreţiile parietală şi nonparietală ale glandelor gastrice (reprodusă după Hightower N. C. şi Janowitz H. D., 1974).**

intrinsec. Secreţia parietală are compoziţie constantă, debitul secretor fiind dependent direct de intensitatea stimulului declanşator. Componenta alcalină (nonparietală) este produsul de secreţie al celulelor principale şi mucoase, prezente predominant în glandele fundice şi în cele pilorice (15, 18, 19), la care se mai adaugă fracţiunea extracelulară (interstiţială). Compoziţia electrolitică a componentei nonparietale este similară celei a lichidelor interstiţiale: Na^+ — 140 mM/l, K^+ — 5 mM/l, Cl^- — 120 mM/l, HCO_3^- — 33 mM/l, (Fig. 47), la care se adaugă enzime şi mucosubstanţe de origine celulară. Secreţia nonparietală are compoziţie şi debit constante în timpul stărilor secretorii stabile.

Cele două secreţii primare, acidă şi alcalină, se amestecă liber în lumenul gastric, ele fiind într-un echilibru dinamic reglat de mecanisme complexe neurocrine, endocrine şi paracrine (11, 29). Cu toate că determinarea cantitativă precisă a celor două componente ale sucului gastric întîmpină mari dificultăţi metodologice, se admite că augmen**tarea secreţiei acide are loc** concomitent cu scăderea secreţiei alcaline şi invers (8, 15). Amestecul celor două secreţii realizează un lichid uşor hipoton faţă de plasmă (10 mOsm), dovadă că electroliţii sucului gastric sînt secretaţi iniţial şi apa trece pe baza gradientului osmotic. Creşterea debitului secretor se datorează augmentării componentei parietale şi, deoarece H^+ se găsesc numai în această componentă şi Na^+ numai în componenta nonparietală, concentraţiile celor doi ioni se modifică în sens invers, în timp ce concentraţia Cl^- (165 mEq/l în componenta parietală şi 120 mEq/l în componenta nonparietală) va creşte doar uşor.

Conţinutul lumenului gastric este într-un permanent schimb ionic, atît axial prin comunicarea cu esofagul şi duodenul, cît şi transmucos, cu interstiţiul peretelui gastric, procesele de difuziune a Na^+ şi Cl^- şi de retroresorbţie a H^+ fiind într-un

echilibru complex (6). Corelația matematică a concentrațiilor și debitelor acestor electroliți este deosebit de exactă în vederea menținerii echilibrului ionic, ea fiind pozitivă pentru H^+ și Cl^- și negativă pentru Na^+ și HCO_3^-.

Ipoteza dublei componente a secreției gastrice (Pavlov-Hollander), deși cea mai bine sprijinită pe dovezi experimentale, nu poate explica toate observațiile. De aceea s-au emis și alte ipoteze, dintre care trebuie menționată în special ipoteza componentei simple cu retrodifuziune (Teorell) (29a).

Conform acestei ipoteze glandele mucoasei gastrice produc o secreție primară izoosmotică cu plasma, conținînd HCl și în concentrație practic constantă KCl, iar ulterior o parte din H^+ secretați retrodifuzează în plasmă, fiind schimbați cu Na^+.

În sprijinul acestei ipoteze sînt datele experimentale care au evidențiat relații caracteristice între concentrația H^+ și cele ale Na^+ și Cl^- la cîini, la care concentrațiile acide depășesc 50 mM.

O variantă a acestei ipoteze, bazată pe argumente structurale, susține că celulele principale, situate în 1/3 inferioară a glandelor gastrice, secretă un lichid precursor conținînd NaCl în concentrație de 155—150 mEq/l și, pe măsură ce secreția crește, compoziția ionică a lichidului secretat este modificată de către celulele parietale prezente în părțile mijlocii și superioare ale glandelor gastrice, prin schimbul H^+ cu Na^+. Ipotezele unei componente unice a secreției gastrice, diametral opuse celei a dublei componente, nu pot fi complet excluse, cele două mecanisme putînd coexista, cel puțin atunci cînd aciditatea sucului gastric depășește 50 mM și cînd trebuie admisă parțial și retrodifuziunea.

Proprietățile fizico-chimice ale sucului gastric

Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau clar, în funcție de cantitatea și calitatea mucusului, izoton cu plasma, cu densitate între 1 001—1 010, pH între 0,9—1,2, constituit în proporție de 99,4% din apă și 0,6% substanțe anorganice și organice.

Substanțele anorganice

Substanțele anorganice, a căror origine și concentrație sînt prezentate în tabelul V, constau din HCl, NaCl, KCl, fosfați de calciu și magneziu etc.

Acidul clorhidric

Acidul clorhidric este secretat activ de către celulele parietale ale glandelor gastrice. Studii electronomicroscopice și biochimice, efectuate mai ales pe celule parietale izolate, determinarea consumului de oxigen al acestor celule și numeroasele cercetări enzimologice, au adus date prețioase pentru înțelegerea mecanismelor de producere și transport ale H^+.

În celula parietală a fost pus în evidență un sistem microtubular, microfilamentos, constituit dintr-o rețea de filamente și tubuli delimitați de membrane permeabile numai unidirecțional pentru H^+ și Cl^- (15, 16). Cu ajutorul unor coloranți care își modifică nuanța în funcție de pH, s-a arătat că reacția chimică a conținutului canaliculelor este intens acidă, în timp ce pH-ul celulelor parietale este similar cu cel al altor celule (7,0—7,2), ceea ce dovedește că H^+ și Cl^- sînt secretați activ de către celule în canalicule. Concentrația H^+ în interiorul sistemu-

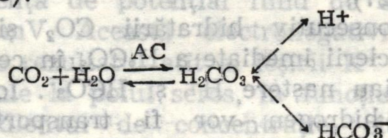
TABELUL V

COMPONENŢII ANORGANICI AI SUCULUI GASTRIC

Component	Originea	Concentraţia
1. Apă	Celule, interstiţiu şi vase	99,4%
2. Electroliţi H^+	Celule parietale	150—170 mEq/l
Cl^-	Celule parietale Celule principale Epiteliu de suprafaţă	125 mEq/l
Na^+	Celule mucoase Celule principale Interstiţiu	80—140 mEq/l
K^+	Celule mucoase pilorice Celule parietale	10—20 mEq/l
HCO_3^-	Glande pilorice	3—4 mEq/l
HPO_4^{2-}; SO_4^{2-}; Ca^{2+}; Mg^{2+}	Origine nonparietală	—

lui microcanalicular poate atinge 170 mM/1, depăşind de 3 milioane de ori concentraţia plasmatică. Realizarea acestor concentraţii, precum şi transportul ionilor din celulă în lumenul gastric, sînt procese care se realizează cu un consum mare de energie (1,5 kal/l), furnizată de metabolismul aerob al celulei parietale (8, 15, 30), dovadă fiind abolirea secreţiei sub acţiunea fluoroacetatului (blocant al ciclului Krebs) sau a dinitrofenolului (inhibitor al regenerării compuşilor fosfat macroergici de tip ATP).

Sursa de H^+ este încă insuficient precizată, fiind reprezentată probabil de ionizarea apei, deşi parte din H^+ secretaţi provin din alte substraturi (glucoză etc.) prin lanţul respirator flavoproteină-citocrom. Pentru fiecare H^+ secretat rămîne în celulă un OH^-, care va fi neutralizat de un alt H^+ provenit din disocierea H_2CO_3 (5) (Fig. 49). La rîndul său, H_2CO_3 se formează prin hidratarea CO_2 difuzat în celula parietală din sîngele arterial, cînd secreţia de HCl este intensă, sau eliberat de metabolismul propriu celular, cînd secreţia este redusă. Hidratarea CO_2 este catalizată reversibil de anhidraza carbonică (AC):



$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{AC} H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Anhidraza carbonică, a cărei importanţă fundamentală în producerea H^+ a fost recunoscută de Davenport (6), este o metaloenzimă care conţine zinc şi se găseşte în organism sub forma a 3 izoenzime A, B şi C (29). La nivelul centrului activ al enzimei, atomul de zinc este legat de 3 resturi de histidină din lanţul molecular al enzimei, prezentînd deci o valenţă liberă (29).

Anhidraza carbonică se găsește și în celelalte celule ale glandelor gastrice, dar cele mai mari concentrații sînt prezente în celula parietală. În ceea ce privește mecanismul prin care carboanhidraza catalizează reacția de hidratare a CO_2, se consideră fie că enzima ar fi un simplu transportor de protoni (H^+), fie că are loc o reacție nucleofilică între gruparea OH^- coordonată centrului activ (complexul Zn—OH) și molecula de CO_2 (19, 26, 27).

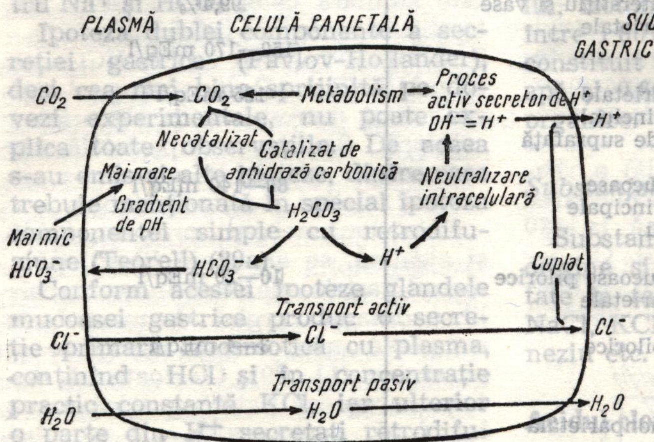


Fig. 49 — Mecanismele intracelulare ale secreției acide a stomacului (reprodusă după Davenport H. W., 1975).

Consecutiv hidratării CO_2 și a disocierii imediate a H_2CO_3 în celulă, iau naștere H^+ și HCO_3^-. Ionii de hidrogen vor fi transportați printr-un mecanism activ în afara celulei în canaliculii secretori, iar ionii bicarbonat vor difuza liber în lichidul interstițial și de aici în sîngele venos (5), explicînd alcalinitatea și conținutul ridicat în HCO_3^- al sîngelui care drenează din stomac în timpul activității secretorii. (Fig. 49). Cantitatea de bicarbonat reintrat în plasmă în timpul secreției este proporțională cu cantitatea de acid secretată, iar determinarea ei constituie un indice al creșterii secreției gastrice acide în perioada postalimentară (30). Acest fenomen este denumit flux alcalin *(alkaline tide)*.

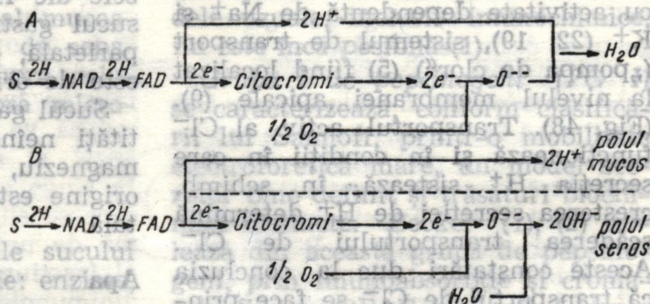
Altă ipoteză care explică mecanismul de producere a H^+ în celula parietală este ipoteza redox (8, 15, 30), conform căreia H^+ iau naștere ca urmare a unui proces de oxidoreducere extramitocondrială. Sub acțiunea dehidrogenazelor are loc oxidarea unui substrat, iar atomul de hidrogen rezultat, trecînd succesiv pe o enzimă flavoproteică și pe o metaloenzimă (citocromul C?), cîștigă un electron. La nivelul membranei microcanaliculare, citocromul va mobiliza acest electron, iar H^+ va traversa membrana cu permeabilitate selectivă a microcanaliculelor, fiind transportat spre exteriorul celulei (Fig. 50).

Investigațiile experimentale oferă argumente verosimile pentru existența ambelor mecanisme de formare a H^+. Indiferent de mecanismul prin care se generează H^+ în celula parietală, secreția H^+ se face îm-

potriva unui enorm gradient de concentrație. Etapa finală a secreției constă în transportul activ, care se face datorită unui sistem enzimatic membranar, a cărui funcționalitate este dependentă de prezența H^+ și K^+. Cercetări recente efectuate la animale (21, 22) și la om (19, 22), utilizînd fracțiuni microsomiale izolate prin centrifugare contra gradientului de concentrație, evidențiază o ATP-ază specifică celulei parietale, dependentă de H^+ și K^+. Fără a considera că această enzimă, identificată la om de Saccomani în anul 1979 (19), este singurul element al „pompei de hidrogen", ea este cu siguranță implicată în transportul H^+. Enzima acționează independent de sistemul de transport al Cl^-, pentru care s-a sugerat de către Forte (9) un alt mecanism. Concluzia acestor cercetări este că celula parietală, în prezența K^+ și a ATP, poate transporta activ H^+ în afara celulei.

Clorul (Cl^-) este cel de al doilea electrolit principal al sucului gastric. Concentrația Cl^- în sucul gastric, variabilă între 125 și 165 mM/l, este mai mare decît cea plasmatică, motiv pentru care în condiții normale există o diferență de potențial transmembranar. Această diferență de potențial, generată de inegala repartizare a Cl^- și transportul activ al H^+, este de 60—80 mV în zona fundică, în condițiile secreției bazele și scade ușor după stimularea secreției. Diferențele de potențial ajung la —35 —10 mv în zona antrală, dispar la nivelul duodenului și se inversează în zona postbulbară (+2 mV) (15). Clorul este secretat activ de celula parietală atît contra unui gradient de concentrație, în plasmă concentrația sa fiind de aproximativ 105 mM/l, în timp ce în sucul gastric poate ajunge la 165 mM/l, cît și contra unui gradient electrochimic, suprafața luminală a mucoasei gastrice fiind negativă față de suprafața seroasă, diferența de potențial fiind de 30—50 mV. Această electronegativitate este rezultatul atît al ieșirii K^+ din celule la polul seros, în funcție de gradientul de concentrație, cît și al secreției Cl^- în lumenul gastric la polul mucos contra gradientului de concentrație. În celule în repaus Cl^- sînt secretați singuri, neînsoțiți de H^+, de aceea membrana mucoasă este foarte electronegativă în raport cu seroasa (—60—80 mV), în timp ce în perioada secretorie la polul mucos al celulei se produc atît H^+ cît și Cl^-, prin mecanisme mai mult sau mai puțin cuplate, urmarea

Fig. 50 — Transportul de H^+ și de electroni pe lanțul respirator clasic (A) și în timpul producerii de H^+, conform ipotezei pompei redox (B). În cel de al doilea caz, H^+ sînt separați și deturnați spre polul secretor al celulei oxintice, în timp ce electronii se combină cu O_2 și H_2O generînd OH^- la polul sanguin al celulei (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).



fiind diminuarea electronegativității (—30—50 mV). Cl^- ajunge în sucul gastric și din alte surse.

Clorul pătrunde pasiv în celula parietală dinspre polul vascular și este transportat activ, prin intermediul unei ATP-aze microsomiale cu activitate dependentă de Na^+ și K^+ (22, 19), sistemul de transport („pompa de clor") (5) fiind localizat la nivelul membranei apicale (9). (Fig. 48). Transportul activ al Cl^- funcționează și în condiții în care secreția H^+ sistează, în schimb, creșterea secreției de H^+ determină scăderea transportului de Cl^-. Aceste constatări duc la concluzia că transportul de Cl^- se face printr-un mecanism dublu, unul dependent și altul independent de secreția activă de H^+.

Sodiul

Sodiul (Na^+) este principalul cation nonparietal din sucul gastric. În condiții bazale, sodiul este prezent în concentrații de 80—140 mM/l, iar după stimularea secreției concentrația sodiului din sucul gastric scade la valori minime, în jur de 10 mM/l. (Fig. 46) Sursele de sodiu sînt reprezentate în principal de glandele cardiale și antrale, dar ionul poate ajunge în sucul gastric și prin difuziune liberă (15). Concentrațiile de H^+ și Na^+, în condiții bazale și de stimulare a secreției gastrice, sînt invers proporționale. Teoria celor două componente (Pavlov—Hollander) atribuie Na^+ din sucul gastric o origine nonparietală, iar Teorell (29 a) afirmă că Na^+ apare în sucul gastric din interstițiu, în schimbul retrodifuziunii H^+. Cele două teorii nu se exclud, dar argumentarea lor este extrem de dificilă, deoarece nu se pot separa *in vivo* cele două secreții.

Potasiul

Potasiul (K^+) se găsește în sucul gastric în concentrație mai mare decît în plasmă (10—20 mM/l), iar modificările concentrației ionului în sucul gastric sînt paralele cu cele ale H^+. Sursa de potasíu din sucul gastric este în parte celula parietală, dar cea mai mare parte este de origine nonparietală (15).

Sucul gastric mai conține, în cantități neînsemnate, ioni de calciu, magneziu, fosfați și sulfați, a căror origine este de asemenea nonparietală.

Apa

Formarea sucului gastric presupune transportul unei cantități considerabile de apă (2—3 l/zi) din plasmă în lumenul gastric. Forța motrice a acestei mișcări hidrice este gradientul osmotic, inițiat de transportul activ al H^+ și Cl^-, contribuția celorlalți electroliți fiind mult mai redusă. Presiunea osmotică a sucului gastric este de 170—276 mOsm/l (15, 17) și depinde în primul rînd de aciditate, scăderea concentrației HCl diminuînd atît presiunea osmotică, cît și volumul secreției gastrice. Sucul gastric este în echilibru osmotic cu plasma. O parte din apa transportată în lumenul stomacului provine din surse intracelulare, iar cealaltă parte este de origine interstițială.

Studiile cu deuteriu au demonstrat că transportul apei prin mucoasa gastrică se face atît dinspre mucoasă spre lumen cît și invers. După stimularea secreției gastrice (postalimentar, histamină, pentagastrină), direcția principală a transportului de apă este din mucoasa spre lumenul gastric, (Fig. 49) dar în ciuda secreției active există un anumit transport de apă și în sens contrar (15).

Transportul de apă este dependent de vascularizaţie şi debitul sanguin al mucoasei, reţeaua arteriolară gastrică dispunînd de receptori pentru mediatorii simpatici, precum şi receptori de tip H_1 şi H_2 (12). Toţi stimulanţii secreţiei gastrice acide cresc şi debitul sanguin al mucoasei, astfel încît este greu de separat efectul lor direct asupra celulei parietale de cel asupra microcirculaţiei.

Substanţele organice

Substanţele organice ale sucului gastric sînt reprezentate de: enzime, mucus şi factorul intrinsec.

Enzimele

Enzimele prezente în secreţia gastrică sînt: pepsinogenul şi pepsinele, lipaza, renina, gastrixina, catepsina, anhidraza carbonică şi lizozimul. Dintre acestea *pepsinele* sînt enzimele proteolitice principale, răspunzătoare de începutul digestiei gastrice a proteinelor. Mucoasa gastrică secretă zimogeni inactivi (pepsinogeni), care sînt sintetizaţi în celulele principale ale glandelor fundice, unde pot fi evidenţiaţi sub forma granulelor secretorii. Mai recent s-a demonstrat sinteza pepsinogenilor şi la nivelul glandelor pilorice şi a celor brunneriene. Progresele metodologice înregistrate în ultimul timp în studiul pepsinogenilor şi pepsinelor şi, mai ales, înlocuirea ca sursă a sucului gastric cu extracte de mucoasă gastrică, au contribuit la o caracterizare mai exactă a proteazelor gastrice. Pe baza proprietăţilor lor imunochimice, electroforetice şi a localizării celulare, Samloff clasifică proteazele gastrice în două grupe, constituind două seturi diferite de precursori enzimatici (23), (24), (25). Separarea electroforetică a celor două grupe de pepsinogeni permite fracţionarea lor mai departe, însă aceste fracţiuni prezintă unele caracteristici fizicochimice care se suprapun, astfel încît separarea lor completă cu metodele uzuale, inclusiv imunochimice, nu este încă posibilă (1).

Grupa I de pepsinogeni (PG I) se caracterizează, conform clasificării lui Samloff, printr-o mobilitate electroforetică mare, un model secretor bine definit şi trăsături biochimice distincte. Becker (1), (2) izolează din această grupă de pepsinogeni, prin imunoabsorbţie şi cromatografie pe DEAE-celuloză, 5 fracţiuni, notate PG I_{1-5}. Grupa PG I este secretată de celulele principale ale glandelor oxintice. Fracţiunile PG I au fost evidenţiate prin metode radioimunologice în ser, unde concentraţia lor variază între 50—175 ng/ml. Waldum (31) stabileşte un nivel seric de 158$\pm$ ng/ml pentru PG I, nivel care creşte uşor după stimularea alimentară a secreţiei acide gastrice (31). Cele 5 fracţiuni electroforetice ale PG I pot fi izolate şi din urină (1).

Biosinteza acestor fracţiuni de pepsinogen este condiţionată genetic. Aproximativ 14% dintre oamenii aparţinînd rasei albe prezintă o deficienţă genetică a sintezei fracţiunii PG I_5, această caracteristică fenotipică nefiind corelată însă cu substanţele de grup sanguin, masa celulelor parietale sau masa celulelor zimogene.

Convertirea fracţiunilor de pepsinogen în forme active se face prin acidifiere, rezultînd pepsinele active corespunzătoare, notate P I_{1-5}. Aceste pepsine sînt instabile la căldură şi în mediu alcalin, sînt active între pH 1,7—3,4, au pH optim de activitate 2,0 şi hidrolizează substra-

tul sintetic N—acetil—L—fenilalanină—1, 3, 5, diiodtirozină.

Grupa II de pepsinogeni (PG II) cuprinde de asemenea 5 fracţiuni distincte (1, 2), deşi clasificarea originală a lui Samloff nu descria decît 3 fracţiuni. PG II au fost evidenţiaţi prin metode imunologice în glandele gastrice oxintice şi pilorice, precum şi în glandele brunneriene din mucoasa duodenală, în schimb nu au fost găsiţi pînă în prezent în sînge sau în urină. Ei sînt mai puţin rezistenţi la căldură, dar mai rezistenţi la alcaline decît PG I. Pepsinele rezultate prin activarea acidă a PG II sînt active la valori de pH cuprinse între 1,7—3,2 au pH optim 2,9 şi nu hidrolizează substratul sintetic N—acetil—L—fenilalanină 1—3—5, diiodtirozină. Prin dublă difuziune în gel, utilizînd ser anti—PG II, s-a demonstrat că aceşti pepsinogeni prezintă identitate imunochimică cu gastrixina, considerată înainte ca o protează distinctă a sucului gastric. Alte studii au diferenţiat un precursor proteazic cu migrare electroforetică lentă *(Slow Migrating Protease — SMP),* identificat cu *catepsina.*

Caracteristicile pepsinogenilor şi pepsinelor sucului gastric sînt prezentate în tabelul VI.

Biosinteza pepsinogenilor, condiţionată genetic, parcurge fazele cunoscute ale sintezei intracelulare a proteinelor. Odată sintetizate, moleculele de pepsinogen sînt depozitate în granulele secretorii, de unde în cea mai mare parte vor fi eliberate în lumenul gastric, iar o cotă redusă va fi descărcată prin polul bazal al celulei în mediul intern. În sînge se găsesc fracţiunile PG I care se elimină şi în urină sub formă de uropepsinogen. Nivelul seric al fracţiunilor PG I, determinat radioimunologic, se corelează pozitiv cu valorile secreţiei acide, demonstrînd importanţa determinării lor. În timpul secreţiei bazale, granulele secretorii se aglomerează la nivelul polului apical, iar sinteza *de novo* a pepsinogenilor este încetinită. Prin stimulare granulele secretorii eliberează pepsinogenii, care, sub influenţa pH-ului acid se transformă în pepsine şi apoi reîncepe sinteza intracelulară de pepsinogeni. Stimularea continuă a celulelor duce, după 6—18 ore, la spolierea gra-

TABELUL VI

CARACTERISTICILE PEPSINOGENILOR ŞI PEPSINELOR SUCULUI GASTRIC

Caracteristici	Grupa PG I	Grupa PG II
1. Localizare	Glandele fundice	Glandele fundice, pilorice, duodenale
2. Fracţionare electroforetică	5 fracţiuni (PG I_{1-5})	5 fracţiuni (PG II_{1-5})
3. Prezenţă în alte lichide	Ser, urină	Absente
4. Rezistenţă la căldură	Rezistente	Instabile
5. Rezistenţă la alcaline	Instabile	Stabile
6. Nivel plasmatic	50—175 ng/ml	—
7. Activare	Prin acidifiere	Prin acidifiere
8. Limite de pH în care sînt active, pH optim	1,7—3,4 2,0	1,7—3,2 2,9
9. Hidroliza substratului sintetic	Da	Nu

nulelor zimogene și epuizarea sintezei de pepsinogeni (15).

Structura pepsinogenilor și a pepsinelor este încă insuficient precizată. Pepsinogenul este o holoproteină formată dintr-un lanț unic de aminoacizi, cu greutate moleculară

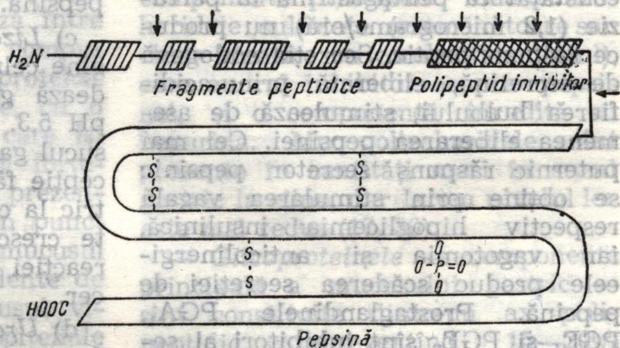


Fig. 51. — Reprezentarea schematică a moleculei de pepsinogen ,cu cele 3 componente: mici fragmente peptidice, un polipeptid inhibitor și pepsina propriu-zisă. Săgețile indică principalele puncte de atac în timpul digestiei autocatalitice a pepsinogenului de către pepsină (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

aproximativ 42 500, avînd molecula alcătuită din 3 elemente (fig. 51):

— pepsina propriu-zisă, greutate moleculară 35 000, obținută prin activarea acidă a pepsinogenului;

— polipeptidul inhibitor (greutate moleculară 3 200), format dintr-un lanț de 29 aminoacizi și reprezentînd 9—16% din molecula pepsinogenului, se desprinde cînd pH-ul scade sub 5, moment care coincide cu formarea pepsinei;

— partea intermediară, formată din mici fragmente peptidice cu greutate moleculară totală 4 300, se desprinde cînd pH-ul scade sub 7.

Scindarea pepsinei din pepsinogen este inițiată de HCl, începe la pH=5 și apoi continuă autocatalitic sub acțiunea micilor cantități de pepsină eliberate.

Acțiunea pepsinelor este de tip endopeptidazic, pepsinele scindînd legăturile peptidice din interiorul moleculelor proteice. Active la pH acid, variabil între 1,0 și 4,0 în funcție de substrat, pepsinele au activitate maximă la nivelul legăturilor peptidice adiacente aminoacizilor aromatici (tirozină, fenilalanină), sau între doi aminoacizi carboxilici. În acest fel pepsinele fracționează lanțurile polipeptidice mai mari, pregătindu-le pentru acțiunea enzimelor proteolitice duodeno-pancreatice.

Digestia gastrică a proteinelor depinde de starea fizică a proteinelor ingerate, durata de timp cît stau în stomac și activitatea sucului gastric, fiind întotdeauna incompletă. Dealtfel hidroliza gastrică nu este o etapă obligatorie în digestia proteinelor și ca urmare nu este tulburată după gastrectomie.

Acțiunea pepsinei este inhibată în primul rînd de un polipeptid, care se eliberează prin activarea pepsinogenului și care are acțiune maximă la pH 6,0—5,0, fiind distrus de către pepsină la pH sub 3,5; de asemenea acțiunea pepsinei este inhibată *in vivo* și *in vitro* de o serie de polizaharide (condroitinsulfat, heparină etc.), prin formarea de complexe glicoproteine-substrat rezistente la pepsină.

Reglarea secreției de pepsinogen. În condiții bazale, pepsinogenul este secretat în lumenul gastric în cantități mici. Toți stimulii care măresc secreția gastrică acidă activează în general și eliberarea de pepsină (30). Astfel, stimularea histaminică sau gastrinică, produce creș-

terea rapidă a secreției de pepsină (15), analiza curbelor doză-răspuns arătînd că dozele de histamină sau gastrină necesare obținerii răspunsului pepsinic maximal corespund dozelor de stimulare submaximală a secreției acide (15). Alți autori (3) au constatat că pentagastrina în perfuzie (1,2 micrograme/oră) nu produce răspuns peptic. Secreția endogenă de secretină, eliberată prin acidifierea bulbului, stimulează de asemenea eliberarea pepsinei. Cel mai puternic răspuns secretor pepsinic se obține prin stimularea vagală respectiv hipoglicemia insulinică, iar vagotomia și anticolinergicele produc scăderea secreției de pepsină. Prostaglandinele PGA_1, PGE_1 și PGE_2 sînt inhibitori ai secreției de pepsină stimulată de histamină (15). Modelul secreției stimulate de pepsină diferă în unele aspecte de modelul secretor acid. Astfel, după stimulare apare o creștere bruscă a secreției pepsinice, atribuită granulelor zimogene preformate, după care urmează un platou secretor prelungit, datorat golirii stocurilor și sintezei *de novo* a pepsinogenilor (30). Iritarea mucoasei gastrice prin acizi concentrați, duce la creșterea secreției de pepsină, stimulul acestei secreții fiind probabil retrodifuziunea H^+. De altfel acidul clorhidric în concentrații fiziologice stimulează secreția de pepsină, fiind considerat elementul reglator principal al secreției acestei enzime (15).

Alte enzime ale sucului gastric sînt:

a) *Lipaza gastrică* este o enzimă activă la pH 5,5 și inactivă în mediu acid, de aceea acțiunea sa lipolitică este slabă. După ingestie de trigliceride conținînd acizi grași cu lanț lung se eliberează doar mici cantități de acizi grași și gliceride parțiale. Enzima are probabil o importanță mai mare la sugari la care hidrolizează 25% din lipidele laptelui. Originea enzimei la șobolan sînt glandele fundice.

b) *Gelatinaza* degradează gelatina, o proteină conținută în țesutul conjunctiv, de 400 ori mai intens decît pepsina.

c) *Lizozimul*, enzimă a cărei origine celulară este necunoscută, scindează glucidele acționînd optim la pH 5,3. Cantitatea de lizozim din sucul gastric este foarte scăzută, excepție făcînd pacienții cu ulcer gastric la care concentrația enzimei este crescută, probabil ca urmare a reacției inflamatorii produsă de ulcer.

d) *Ureaza gastrică* este produsă de celulele mucoase și de bacteriile care contaminează sucul gastric. Amoniacul rezultat prin hidroliza ureei sub acțiunea acestei enzime are un rol cu totul neînsemnat asupra secreției gastrice.

e) *Anhidraza carbonică* se găsește în sucul gastric, datorită dezintegrării celulelor epiteliale superficiale descuamate. Enzima este prezentă în concentrații crescute în celulele parietale, deținînd un rol important în formarea HCl.

f) *Gastrixina și catepsina*, considerate inițial ca enzime proteolitice distincte, ulterior s-a dovedit că fac parte din fracțiunile de pepsinogen, evidențiabile electroforetic.

g) *Renina (labfermentul)*, izolată din sucul gastric al vițelului, acționează la pH 6,0—6,5, transformînd caseina solubilă a laptelui în proteoză și paracaseinogen care, în prezența Ca^{2+}, formează paracaseinatul de calciu insolubil. Sucul gastric al sugarului și adultului nu conține renină, coagularea și digestia laptelui fiind efectuate de pepsină.

Mucusul gastric

Mucusul gastric, secretat de celulele mucoase ale glandelor fundice și pilorice, celulele cardiale și epiteliul de acoperire, învelește mucoasa gastrică, la suprafața căreia constituie un strat dens, viscos, aderent, a cărui grosime variază între 0,5—2,5 mm. Mucusul este compus din macromolecule glicoproteice, proteine și mucopolizaharide, cu o anumită structură spațială, care își menține stabilitatea datorită forțelor electrostatice chiar și în prezența enzimelor proteolitice. Din punct de vedere fizico-chimic, mucusul prezintă două forme, dependente de pH-ul sucului gastric: mucusul vizibil secretat de celulele epiteliale de la suprafața mucoasei gastrice este gros, vîscos și apare la pH alcalin sub formă de flocoane și mucusul solubil, transparent, secretat de către celulele glandelor pilorice și cardiale și de celulele mucoase ale colului glandelor fundice, apare la pH acid. Ambele forme de mucus sînt structuri macroscopic diferite ale acelorași componenți.

Biosinteza mucusului gastric este încă insuficient precizată, de altfel nu se știe încă dacă cele 3 componente majore ale mucusului sînt sintetizate de o singură celulă sau de celule diferite (10).

Din punct de vedere chimic, mucusul gastric este constituit din proteine (65—70%) și polizaharide (30—35%). Componenții mucusului se pot clasifica în două categorii: mucopolizaharidele acide (sulfomucine) și glicoproteinele (8), (15).

— *Mucopolizaharidele acide* sînt constituite din lanțuri polizaharidice la care se adaugă, într-un procentaj redus elemente proteinice. Lanțul polizaharidic este compus din hexoze neutre (D-galactoză, D-manoză, D-glucoză), mono- și dizaharide aminate (D-glucozamină, D-galactozamină) și sulfurate, precum și acizii N-acetilneuraminic și hexuronic (10). Prin metode electroforetice, liofilizare și cromatografie gazoasă, mucopolizaharidele acide se pot fracționa în două comcomponente principale: mucopolizaharidele sulfatate (asemănătoare sau chiar identice cu condroitinsulfatul), care au rol inhibitor asupra pepsinei, și o componentă înrudită cu heparina. Mucopolizaharidele sînt prezente în cantități mari în sucul gastric la cîine, dar la om nivelul lor este mai redus (17, 30).

— *Glicoproteinele* — componenta principală a mucusului gastric — sînt constituite dintr-un ax polipeptidic, reprezentînd 15—20% din moleculă, pe care se grefează un mare număr de lanțuri glucidice prezentînd grade diferite de polimerizare, ceea ce conferă moleculei aspectul de pămătuf. Lanțurile laterale sînt ramificate, fiind constituite din 14—18 reziduuri ozidice unite prin 19 legături glucozidice diferite. Glicoproteinele mucusului gastric nu conțin glucoză, manoză sau acizi uronici, în schimb, conțin acid neuraminic, căruia i se atribuie un rol important în menținerea rezistenței mucoasei gastrice. Aminoacizii (treonina, valina, prolina și serina), reprezentînd 14—60% din moleculă și elementele zaharidice, care reprezintă 40—60%, participă în proporții constante la alcătuirea moleculelor de glicoproteine. Galactoza, fucoza, acetilglucozamina și acetilgalactozamina sînt principalele oze constitutive, iar concentrația și orientarea lor spațială în molecula glicoproteică conferă proprietățile electrofizice ale acestora. Greutatea lor moleculară este de aproximativ 2 000 000. In funcție de reacția lor, determinată de prezența sau absența acidului sialic din moleculă, glico-

proteinele se împart în neutre și acide.

Glicoproteinele neutre se caracterizează, pe lîngă structura descrisă mai sus, prin prezența fucozei ca zaharid suplimentar. Prin separarea glicoproteinelor neutre s-au obținut 3 fracțiuni distincte, care ulterior au fost caracterizate din punct de vedere biochimic. În rîndul glicoproteinelor neutre se includ și substanțele de grup sanguin A și B (identice cu antigenii eritrocitari respectivi din sistemul ABO) și o substanță notată H, precursor al aglutinogenelor A și B. Sistemul ABH este secretat în sucul gastric la 75—80% din indivizi, definiți ca „secretori". Persoanele avînd grupa sanguină 0 nu secretă aglutinogeni A sau B, de aceea sînt denumiți „nesecretori", în schimb, pot secreta componenta H. Subiecții „nesecretori" ABH prezintă un risc crescut pentru apariția ulcerului gastro-duodenal, iar persoanele care secretă aglutinogen A prezintă o predispoziție pentru dezvoltarea tumorilor în organele care produc acest factor (15). Existența a două categorii de populații („secretori" și „nesecretori") a fost interpretată ca o însușire fenotipică determinată genetic, iar speculațiile privind corelația statusului secretor cu incidența bolii ulceroase și cancerului încă continuă (7, 30).

Glicoproteinele acide sînt substanțe sulfatate, care se disting prin conținutul lor în acid sialic. Ele sînt secretate și de glandele salivare, motiv pentru care sînt denumite și sialomucine. Dintre glicoproteinele acide a fost studiată mai ales *gastrona* (8, 30), substanță considerată ca un inhibitor endogen al secreției gastrice acide. Izolată inițial din sucul bolnavilor cu anemie pernicioasă și cancer gastric și din mucina salivară, recent s-a demonstrat prin imunofluorescență că gastrona este secretată și la subiecți normali de către celule antrale speciale (15). Greutatea moleculară a gastronei este 100 000, iar molecula este compusă dintr-o fracțiune albuminică și una globulinică (mai ales IgG și IgA), avînd și un conținut glucidic crescut. Gastrona este sensibilă la digestia pepsinică. Administrarea ei la animale este piretogenă, motiv pentru care a fost considerată ca un produs de degradare bacteriană sau o endotoxină bacteriană. Importanța fiziologică a gastronei nu este încă elucidată. Efectul ei inhibitor asupra secreției gastrice acide a fost atribuit unor mecanisme diferite: citotoxic asupra celulei parietale, antigastrinic, histaminopexic sau prin diminuarea debitului sanguin al mucoasei gastrice. Substanța nu are legătură cu hormonii gastroduodenali inhibitori (secretina, somatostatina) și nici cu anticorpii anticelulă parietală sau antifactor intrinsec (8, 15).

Funcția mucusului gastric este de a proteja epiteliul mucoasei gastrice, realizînd așa-numita barieră mucoasă (6). Această funcție este realizată prin proprietățile reologice ale mucusului gastric (vîscozitate, coezivitate și adezivitate) (10), conferite de structura complexă, tridimensională, a componenților săi. Această structură este dependentă de pH-ul sucului gastric și, implicit, de forțele ionice ale electroliților din sucul gastric. Mucoproteinele suferă o degradare peptică lentă, produșii de degradare schimbînd proprietățile fizico-chimice și protectoare ale mucusului.

Mucoproteinele din mucusul gastric constituie un sistem macromolecular dispus sub formă de rețea, realizînd o structură terțiară și cuaternară complexă. Ochiurile acestei rețele sînt încărcate electronegativ

și funcționează ca un schimbător de ioni, care filtrează selectiv apa, electroliții și moleculele enzimatice, atît dinspre mucoasă spre lumen cît și invers. Încărcătura negativă a rețelei de mucus este redusă de scăderea pH-ului, care duce la fragmentarea mucusului, acesta devenind solubil. La pH acid mucusul dizolvat este caracterizat printr-o proporție crescută de glicoproteine, de pe moleculele cărora se eliberează acid sialic. La pH neutru mucusul este vizibil și se comportă ca un semigel. Comportamentul mucusului gastric este asemănător cu funcția de glicocalix, mucusul îndeplinind atît rolul de izolator al mucoasei, cît și pe cel de filtru selectiv pentru fluxul ionic și substanțele organice.

Principalele mecanisme prin care mucusul protejază mucoasa gastrică sînt:

a) mecanismul adeziv și coeziv, conferit de încărcătura electrică negativă a grupărilor carboxilice și de resturile de acid neuraminic ale mucusului solubil la pH acid;

b) formarea complexului mucoproteine-acid clorhidric, prin care se previne retrorezorbția H^+;

c) rezistența față de activitatea proteolitică a sucului, datorată prezenței acidului neuraminic și a polizaharidelor sulfatate;

d) capacitatea histaminopexică realizată prin componenta glicoproteinică a mucusului (gastrona?). Eficacitatea acestui mecanism este contestată de faptul că histamina își exercită efectul direct asupra celulei parietale (11).

Reglarea secreției de mucus, deși încă insuficient precizată, pare a fi mai schematică decît cea a secreției acide și peptice (30). Alimentele, gastrina și histamina se pare că nu influențează secreția de mucus (15), deși histamina maximală crește selectiv proporția de fucoză și acid sialic din compoziția mucusului. Stimulul fiziologic major al secreției de mucus este cel vagal, iar anticolinergice și vagotomia scad secreția de mucus. Somatotropina, parathormonul și insulina cresc secreția de mucus prin mecanisme necunoscute încă, iar corticoizii o scad. Atît secreția cît și funcționalitatea mucusului, sînt afectate de agresiunile chimice asupra mucoasei gastrice (6, 30). Astfel, iritarea mucoasei prin substanțe chimice concentrate (HCl sau NaCl) duce la ruperea barierei mucoase, permițînd retrodifuziunea H^+ și a Na^+. Calitatea biochimică a mucusului este alterată și de unele medicamente (aspirina, indometacina, corticosteroizii etc.). Numeroasele investigații experimentale pe animale nu au reușit să elucideze decît parțial efectul acestor medicamente asupra mucoasei gastrice (10). Importanța fiziologică a barierei mucoase, respectiv ponderea fiziopatologică a retrodifuziunii H^+ ca o consecință a ruperii acestei bariere, a fost studiată de Davenport (6).

Factorul intrinsec

Factorul intrinsec este o glicoproteină neutră secretată în cantități foarte mici, care, interacționînd cu molecule de vitamină B_{12}, formează un complex macromolecular, captat apoi de receptori specifici ai ileonului. Acești receptori nu leagă separat nici vitamina B_{12} și nici factorul intrinsec.

Secretat sub formă dimerică, fiecare monomer al factorului intrinsec (greutate moleculară de aproximativ 55 000), fixează o moleculă de vitamină B_{12}. Cercetările autoradiografice (4) au stabilit că la om sursa factorului intrinsec este celula parietală, în citoplasma căreia a fost

demonstrată prezența factorului intrinsec.

Alături de factorul intrinsec, glicoproteina receptoare specifică pentru vitamina B_{12}, sucul gastric conține și alte glicoproteine nespecifice (complexul R), care leagă vitamina B_{12}, dar nu asigură rezorbția ei intestinală. Acești liganzi nespecifici pot fi diferențiați de vitamina B_{12} prin metode imunologice. Originea acestor glicoproteine nespecifice este probabil nonparietală, deoarece nu sînt blocate de anticorpii antifactor intrinsec și nivelul lor nu crește după stimulare histaminică.

Factorul intrinsec din sucul gastric se determină radioimunologic. Secreția bazală de factor intrinsec depășește cu mult necesarul pentru absorbția vitaminei B_{12} și de aceea semnificația creșterii secreției de factor intrinsec după stimularea cu histamină apare ca inadecvată necesităților biologice. Stimularea histaminică, colinergică sau gastrinică duce la creșterea promptă a secreției de factor intrinsec, paralel cu creșterea secreției acide, piscul secretor al factorului intrinsec apărînd mai precoce și traducînd eliberarea imediată a factorului preformat. Concentrația factorului intrinsec în sucul gastric este de 35 ng/ml în secreția bazală și după stimulare histaminică crește la 55—61 ng/ml (8). Complexul factor intrinsec — vitamină B_{12} este stabil în mediu alcalin și neutru, dar în mediu acid factorul intrinsec este rapid distrus, aceasta fiind poate explicația secreției factorului intrinsec în cantități de 100—200 ori mai mari decît cele necesare absorbției vitaminei B_{12}.

În anumite condiții patologice (gastrită cronică atrofică, anemie pernicioasă), factorul intrinsec poate deveni antigenic, fapt care duce la apariția anticorpilor antifactor intrinsec. Acești autoanticorpi sînt de două tipuri: tipul blocant (I), prezent în plasma a 60% din pacienții cu anemie pernicioasă, se fixează pe situsul de legătură al vitaminei B_{12}, împiedicînd formarea complexului dintre factorul intrinsec și vitamina B și tipul precipitant (II), prezent în plasma a 30% din cei ce posedă și autoanticorpi tip I și absent în lipsa acestora, se leagă de complexul factor intrinsec — B_{12}, împiedicînd rezorbția vitaminei. Ambele tipuri de anticorpi se pot evidenția în proporții variabile în sucul gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă și gastrită cronică atrofică. Anticorpii antifactor intrinsec aparțin claselor IgA și IgG și li se atribuie un rol potențial citotoxic asupra celulelor parietale.

Secreția factorului intrinsec este corelată în general cu cea a acidului clorhidric, ambele fiind produse de celulele parietale sub influența acelorași stimuli. În cursul evoluției gastritei cronice atrofice și a anemiei pernicioase scăderea secreției gastrice acide este premergătoare celei a factorului intrinsec, explicînd constatarea că bolnavii aclorhidrici nu devin anemici atît timp cît factorul intrinsec se secretă în cantități suficiente. Bolnavii cu ulcer gastric și carcinom gastric prezintă o secreție scăzută de factor intrinsec, datorită leziunilor gastrice coexistente, iar bolnavii cu ulcer duodenal și hiperclorhidrie au o secreție crescută de factor intrinsec. Factorul intrinsec poate lipsi și prin defect genetic, la bolnavii cu anemie pernicioasă juvenilă, la care secreția acidă nu este alterată.

Proteinele plasmatice

Proteinele plasmatice, prezente obișnuit în mici cantități în sucul gastric, ajung aici prin spațiile dintre celulele mucoasei, după ce au

străbătut peretele vascular. Deci, nu este vorba de o secreție intragastrică de proteine, ci de un simplu proces de transsudare, favorizat de descuamarea permanentă a epiteliului de acoperire. În sucul gastric pot trece toate proteinele plasmatice, cea mai bine reprezentată fiind albumina, care se pierde în cantități de aproximativ 2 g/zi, reprezentînd 10—20% din catabolismul total al acestei fracțiuni.

În anumite condiții patologice (leziuni chimice ale mucoasei, cancer gastric, boala Ménétrier etc.) conținutul sucului gastric în proteine plasmatice crește, putîndu-se ajunge uneori la pierderi proteice considerabile.

Imunoglobulinele, străbătînd mai greu peretele gastric comparativ cu albumina, se găsesc în sucul gastric în concentrații inferioare celor plasmatice (IgG și IgM). În schimb, IgA, care sînt produse parțial și de către celulele mucoasei gastrice — IgA secretor —, sînt prezente în sucul gastric în concentrații superioare celor plasmatice.

Bibliografie selectivă

1. BECKER TH., RAPP W. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 711—718.
2. BECKER TH., RAPP W. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 719—724.
3. BRAGANZA J. M., HERMAN K., PAULINE HINE G. KAY — *J. Physiol. (Lond.)*, 1979, 289, 9—16.
4. CALLENDER S. T. — *Gastroenterology*, 1973, 3, 45.
5. DAVENPORT H. W. — A Digest of Digestion, Year Book Medical Publ., Chicago, 1975.
6. DAVENPORT H. — In: „The Physiology of the Digestive Tract" (sub red. *Case R. M., Goebel H.*), Year Book Medical Publ., Chicago, 1977.
7. FODOR O. — Medicina internă, vol. II, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1973.
8. FODOR O., POPESCU ST. — Patologia biochimică a secreției gastrice. In: „Patologia biochimică" (sub red. *Teodorescu Exarcu I.*), Edit. medicală, București, 1974, 1 113—1 139.
9. FORTE J. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 167—174.
10. GHEORGHIU T. — Carbenoxolon und Mukussekretion, Urban — Schwarzenberg, München, 1974, p. 33—47.
11. GROSSMANN M. I. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 27—33.
12. GUTH P. H., SMITH E. — *Gut.*, 1978, 19, 1 059—1 063.
13. HOEDEMAEKER P. J., ITO S. — *Lab. Invest.*, 1970, 22, 184.
14. HOLLANDER F. — *Fed. Proc.*, 1962, 11, 706.
15. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinal Physiologie, Verlag Gerhard Witzarock, Baden-Baden, 1976.

15a. MAKHLOUF C. M., McMANUS G. F. A., CARD W. — Gastroenterology, 1966, 51, 455.
16. MALAISE W. J., DEVIS G. și colab. — The Role of Microtubules and Microfilaments in Secretion. In: Stimulus-secretion Coupling in Gastrointestinal Tract (sub red. Case R. M. și Goebbel H.). MTP Press. Lancaster 1976, p. 65—78.
17. MARTINI G. A., SCHMIDT H. A. — Magen. In: „Klinische Pathophysiologie" (sub red. *Siegenthaler W. J.*), Georg Thieme, Stuttgart, 1970, p. 652—662.
18. RUDICK J., JANOWITZ H. O. — Gastric Physiology. In: „Gastroenterology" (sub red. *Bockus, H. L.*), vol. I, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1974, p. 405—418.
19. SACCOMANI G., CHANG H. H., MIHAS A. A., CREGO S., SACHS G. — *J. clin. Invest.*, 1979, 64, 627—635.
20. SACHS H. — *Rev. Physiol. Biochem. exp. Pharmacol.*, 1977, 79, 133—162.
21. SACHS G., CHANG H. H., ROBIN E., SCHACKMANN M., LEVIN M., SACCOMANI G. — *J. biol. Chem.*, 1976, 251, 7 690—7 698.
22. SACHS G., SPENNEY J. G., LEWIN M. — *Physiol. Rev.*, 1978, 58, 106—173.
23. SAMLOFF J. M. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 185.
24. SAMLOFF J. M. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 586—604.
25. SAMLOFF J. M., LIEBMANN W. M. — *Gastroenterology*, 1973, 65, 36.
26. SILVERMAN D. N., BACKMAN L., CHINGKUNG TU. — *J. Biol. Chem.*, 1979, *254*, 8, 2 988—2 991.
27. SIMONSSON J., JONSSON B. H., LINDSKOG S. — *Europ. J. Biochem.*, 1979, 93, 409—417.

28. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
29. STRAJESCU M., TEODOR F. — Elemente de chimie bioanorganică, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 353—358.
29a. TEORELL T. — *Scand. Arch. Physiol.*, 1933, 66, 225—230.
30. WALSH J. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. *Sleisenger M.*, *Fordtran J. S.*), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, p. 144—162.
31. WALDUM H. L., STRAUME B. K., BARHOL P. G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 241—247.

Bariera mucoasei gastrice şi retrodifuziunea ionilor de hidrogen

Funcţia de barieră a mucoasei gastrice a fost postulată încă din 1933 de către Teorell (18), dar concepţia lui a stîrnit puţin entuziasm la acea dată. De abia după 3 decenii problema este reluată de către Davenport, care, pe baza a numeroase date experimentale, demonstrează că mucoasa gastrică constituie o barieră ce se opune tendinţei ionilor de hidrogen de a retrodifuza din lumenul gastric în mucoasă *(backdiffusion)* şi transferului în sens invers al ionilor de sodiu (2, 3, 4, 5). Această proprietate remarcabilă permite stomacului să conţină acid clorhidric fără a fi lezat şi să se menţină gradientul de concentraţie al ionilor de hidrogen de 1/1 000 000 între plasmă şi lumenul gastric.

În acest fel, bariera mucoasei gastrice previne pierderea excesivă a ionilor din conţinutul gastric, permiţînd o digestie normală, iar o retrodifuziune, chiar redusă, pare a fi mai mult consecinţa imperfecţiunii acestei membrane, decît a unui mecanism de reglare a pH-ului intragastric.

Importanţa funcţiilor barierei mucoasei gastrice rezultă din rolul acesteia în patologie, impus mai ales de constatarea că ulcerele apar în mod predominant în locuri în care retrodifuziunea H^+ este mai mare.

Cu toate că nu se cunoaşte încă localizarea anatomică a acestei bariere, iar natura sa este incomplet identificată, un component al acesteia trebuie să fie un strat „lipoproteic" care alcătuieşte membranele celulelor mucoase şi un alt component poate să fie „stratul mucos" de la suprafaţa celulelor epiteliale.

Bariera mucoasei gastrice la H^+

Bariera mucoasei gastrice care se opune trecerii H^+ din conţinutul gastric în perete, a fost pentru prima dată recunoscută de Forsten Teorell, care îşi publică primele observaţii în 1933 şi le extinde apoi în anii 1939—1947. Prin experienţe pe pisici, cărora le leagă cardia şi pilorul, introducînd apoi soluţii de acid clorhidric în stomac, autorul urmăreşte schimburile clorului şi hidrogenului, dovedind pentru prima dată că ionii de hidrogen trec din stomac în sînge, fiind înlocuiţi cu ionii de sodiu. Acest proces a fost apreciat de Teorell ca un mecanism de reglare a pH-ului intragastric. Experienţe similare au fost efectuate mai tîrziu pe oameni de către Elliot, Risholm şi Chrint (1942), iar Linder, Cohen, Dreiling şi Janowitz (13) definesc pierderea gradată şi constantă de H^+ din stomac prin experienţe similare cu cele ale lui Teorell.

Demonstraţii legate de prezenţa barierei mucoasei gastrice, rolul ei în fiziologia şi patologia gastrică,

precum şi primele experienţe de spargere a barierei mucoasei gastrice, s-au făcut începînd din anul 1964 de către Davenport. Folosind detergenţi naturali şi sintetici (taurocolat de sodiu, bilă, uree, acid acetilsalicilic, veninul de cobra sau de viperă, etanol etc.) asupra mucoasei micului stomac denervat (Heidenhain), autorul reuşeşte să rupă bariera normală gastrică. Utilizînd un tampon de glicerină pentru a capta H^+, Davenport demonstrează că după lezarea barierei mucoasei, aclorhidria consecutivă este numai aparentă şi nu reală, iar rolul mucoasei gastrice se limitează la menţinerea pH-ului gastric scăzut şi nu la producerea lui (2).

Administrarea de aspirină, acid acetic, eugenol, produce sîngerări ale mucoasei în aceleaşi circumstanţe. Mai mult, tratată în aceste condiţii, mucoasa gastrică este incapabilă să mai secrete acid clorhidric în concentraţii normale (7). Stimularea cu histamină a acestei mucoase patologice produce un suc gastric cu mult sodiu şi puţin hidrogen. Această aparentă incapacitate de a secreta acid este datorată ruperii barierei mucoasei de difuziune. Retrodifuziunea ionului de hidrogen ar putea surveni la mai multe niveluri: de-a lungul căilor secretoare ale canaliculelor intracelulare din celulele parietale, în lumenul glandelor gastrice şi, în sfîrşit, în lumenul stomacului (7). Cercetările efectuate în continuare sugerează că retrodifuziunea H^+ din lumen nu ar explica singură stările hiposecretoare după stimularea maximă a secreţiei gastrice acide, retrodifuziunea avînd loc şi de-a lungul căilor secretoare.

Instilaţii intragastrice de soluţii acide la bolnavii cu ulcer gastric, gastrite, stări hiposecretoare acide şi anemie pernicioasă demonstrează retrodifuziunea semnificativă a H^+ în mucoasă; de asemenea se dovedeşte că la bolnavii cu ulcer duodenal sau antral pierderile de H^+ din lumen sînt mult mai mari decît la normali. Se mai demonstrează că antrul absoarbe de 15 ori mai mult ioni de hidrogen comparativ cu restul stomacului la bolnavii cu ulcer antral, iar la bolnavii cu ulcer duodenal mucoasa duodenală este de 2—3 ori mai permeabilă pentru H^+ decît cea antrală.

Administrarea de atropină, hipoglicemia insulinică sau vagotomia chirurgicală nu au nici un efect asupra retrodifuziunii ionilor de hidrogen. În schimb, gastrina restrînge retrodifuziunea H^+, sugerînd că eliberarea antrală de gastrină ar putea fi un mecanism care controlează procesul. Infuzia de pentagastrină reduce pierderea de H^+ din antru cu 30%, crescînd competenţa mucoasei micului stomac Pavlov sau Heidenhain (10). Efectul histaminei asupra barierei mucoasei nu este încă bine clarificat.

Ruperea barierei mucoasei permite retrodifuziunea H^+, avînd ca urmare grave **consecinţe** fiziopatologice, printre care (fig. 52):

— stimularea motilităţii stomacului prin acţiunea acidului asupra plexurilor intramurale, contracţiile puternice ale unui stomac îndurat provocînd durere,

— stimularea secreţiei de pepsinogen,

— eliberarea de histamină din depozitele mucoasei şi creşterea activităţii histaminoformatoare a mucoasei, histamina, la rîndul ei, stimulînd secreţia de acid,

— creşterea permeabilităţii capilare şi vasodilataţie, urmate de plasmexodie în spaţiile interstiţiale, cu edem al mucoasei şi exsudare în lu-

menul gastric, consecințe ale histaminei și poate și a altor substanțe biologic active eliberate în timpul lezării mucoasei,

— sîngerări, de la mici hemoragii superficiale pînă la exsanguinare.

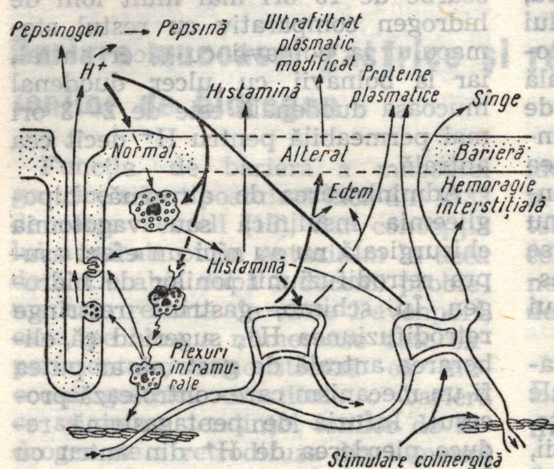


Fig. 52 — **Consecințele fiziopatologice ale retrodifuziunii H^+ ca urmare a ruperii barierei mucoasei gastrice (reprodusă după Davenport H. W., 1975).**

Bariera mucoasei gastrice la Na^+ și K^+

Prima observație asupra barierei mucoasei gastrice la Na^+ este descrisă în 1940 de Cope. Tot el dovedește că antrul absoarbe de 30 de ori mai mult sodiu față de zona fundică, iar pe unitatea de suprafață secretorie, chiar de 100 ori mai mult, permeabilitatea mucoasei duodenale fiind de asemenea mai mare decît a celei antrale (1 a). Se dovedește astfel că mucoasa secretoare este mai puțin permeabilă la Na^+ decît mucoasa nonsecretoare. Influxul de Na^+ descrește în stomacul în plină secreție, precum și prin prezența acidului exogen în lumenul gastric (10). Teorell susține că ionii de hidrogen și de sodiu se schimbă între ei pe baza unui raport de 1/1, numind acest fenomen „difuziune de schimb". Studii efectuate în continuare pe stomacuri intacte de om, micul stomac denervat de cîine, precum și pe piese semiizolate de suprafețe glandulare oxintice din stomacul de cîine (10), nu au putut demonstra însă că raportul schimbului între Na^+ și H^+ este de 1/1, difuziunea acestor ioni fiind probabil independentă.

Davenport dovedește că leziunea mucoasei gastrice produce creșterea bidirecțională a mișcării sodiului, fluxul rezultat fiind înspre lumen (6).

Mișcarea K^+, care este foarte redusă, depinde de concentrația ionului în lumenul gastric. O concentrație aproape de zero în lumenul gastric determină mișcarea K^+ înspre lumen, iar o concentrație mai mare decît cea plasmatică determină mișcarea în afara lumenului. Lezarea barierei produce, ca și în cazul sodiului, creșterea bidirecțională a mișcării potasiului, cu flux înspre lumen (3).

Substanțe care influențează bariera mucoasei gastrice

Bila și taurocolatul de sodiu produc o pierdere crescută de H^+ din micul stomac denervat la cîine. Un studiu mai amănunțit este efectuat de către Ivey și colab. (11), care testează efectele sărurilor biliare asupra fluxului de H^+ în stomacul uman normal, dovedindu-le reproductibilitatea pe acești subiecți. Instilarea sărurilor biliare în stomac produce leziuni ale barierei mucoasei, care au ca urmare o semnificativă pierdere de H^+ și cîștig de Na^+. Tot Ivey (10) demonstrează că asocierea de atro-

pină i.v. cu săruri biliare produce o pierdere și mai semnificativă a H^+. Acțiunea sărurilor biliare asupra barierei mucoasei gastrice este importantă patogenetic, deoarece în stomacul bolnavilor cu ulcer gastric are loc un reflux biliar crescut (3, 7).

Irigarea mucoasei gastrice cu etanol 30% rupe bariera mucoasei, crescînd retrodifuziunea, totodată producînd și o pierderea plasmatică înspre lumen (8).

Irigarea repetată a mucoasei cu o soluție diluată de venin de cobră (10) are același efect asupra mucoasei, producînd pierderi plasmatice intragastrice.

Experiențe extinse de-alungul unei perioade de 4 ani permit lui Davenport să constate că digitonina, acidul acetic, ureea, acidul salicilic etc. aplicate local rup bariera mucoasei gastrice, iar soluțiile de albuș de ou, proteine din lapte, fragmente de gluten, tripsina, ureaza sau papaina, nu produc pierderi de plasmă (9, 7, 3, 5).

Indometacina produce ulcere gastrice și hiposecreție la om prin lezarea barierei mucoasei gastrice, care nu revine la normal nici după 6 săptămîni de tratament, iar leziunile produse nu se datorează contactului substanței cu mucoasa gastrică (1). La bolnavii cu poliartrită cronică evolutivă, cărora li s-au administrat aspirină și Prednison, ruperea barierei mucoase gastrice prin aceste substanțe crește incidența ulcerului gastro-duodenal la 28%.

Serotonina, administrată repetat la animale, rupe bariera mucoasei gastrice și scade secreția gastrică acidă, fiind considerată ca unul din agenții etiologici ai ulcerului de stress la om (14). Acizii grași cu lanț scurt (acidul acetic, propionic) (3), soluțiile hipertonice de glucoză, zaharoză și uree (7), eugenolul (2), fosfolipaza (9), prometazina, thiocianatul, BAL (8), sucul pancreatic (17) au probabil de asemenea un rol în distrugerea barierei mucoasei gastrice. Dintre substanțele care nu afectează bariera ar fi: gastrina (17) carbonoxolona (11), fenilbutazona, cofeina.

Nu s-a putut demonstra încă o creștere a debitului de pepsină după alterarea mucoasei gastrice cu acid taurocolic și încă nedemonstrată a rămas încercarea de a asocia alterarea barierei mucoasei gastrice normale cu nicotină. De altfel, administrarea i.v. de nicotină nu alterează permeabilitatea mucoasei gastrice la cîine (12).

Bariera mucoasei gastrice și implicațiile ei în patogenia și terapia gastritelor și a ulcerului

De cînd Davenport (7) a arătat că retrodifuziunea H^+ în mucoasa gastrică poate produce leziuni ale mucoasei și capilarelor, patogenia leziunilor mucoasei gastrice poate fi mai ușor înțeleasă. Cum sărurile biliare, alcoolul, aspirina etc. cresc retrodifuziunea H^+, acești factori ar putea constitui momente patogenetice deosebite ale ulcerului gastric.

Recent, s-a demonstrat (16) că gastrita atrofică produsă experimental la animale este responsabilă de retrodifuziunea H^+, iar bolnavii cu ulcer gastric prezintă frecvent zone atrofice ale mucoasei gastrice care sînt expuse digestiei peptice.

Hiposecreția de acid la bolnavii cu ulcer gastric, cancer gastric, gastrită atrofică, anemie pernicioasă pare a fi datorată, fie unei combinații cuprinzînd un număr redus de celule parietale, fie unei retrodifuziuni acide crescute printr-o mucoasă anormală, adesea atrofică (10).

S-a sugerat că la unele persoane altfel normale, din motive încă necunoscute, bariera mucoasă este sla-

bă şi de aceea se poate rupe cu ocazia unor traumatisme sau a unei infecţii severe.

Semnificativă pare abordarea terapeutică nouă realizată pe baza conceptului barierei. Sub acest aspect este important să se găsească un agent care „restrînge" bariera, terapia antiacidă convenţională nedovedindu-se statistic că ar vindeca ulcerele gastrice (10). Pentru realizarea acestei vindecări ar fi nevoie de o neutralizare completă pînă la pH 7, deoarece chiar cantităţi mici de acid din lumen pot retrodifuza rapid în mucoasă printr-o barieră anormală, permiţînd „scurgeri" la un nivel anormal. Numai menţinerea constantă a unui pH alcalin ar evita retrodifuziunea H^+ prin mucoasa lezată, dar aceasta ar necesita o alcalinizare continuă cu cantităţi mari de antiacizi pe bază, în primul rînd, de bicarbonat de sodiu în infuzie intragastrică. De aceea, apare ca profund greşită indicaţia de a folosi prafurile alcaline în doze de 3 ori 1 vîrf de cuţit pe zi, sau indicaţia unei terapii cu acid clorhidric (Acidopeps etc.) la bolnavii cu gastrită hipo- sau chiar aşa-zisă „anaacidă". Eroarea este confirmată de altfel de mult şi de practică, care demonstrează ameliorarea acestor bolnavi cu o terapie cu pansamente şi alcalinizante.

Apare logică o terapie care să asigure o neutralizare continuă şi de durată a secreţiei gastrice acide, sau o terapie care să producă o anaciditate constantă şi prelungită prin inhibiţia intracelulară a producerii de H^+ (15), evitîndu-se astfel retrodifuziunea acestora şi asigurînd condiţii rapide de regenerare celulară şi de închidere a nişei ulceroase. Asemenea condiţii de anaciditate constante şi prelungite sînt realizate de inhibitorii anhidrazei carbonice, care împiedică formarea H^+ încă în faza lor intracelulară (15). De altfel, chiar succesul terapiei chirurgicale este deplin numai în măsura în care realizează aceste condiţii de anaciditate gastrică.

Bibliografie selectivă

1. COHEN M. M., SILEN W. — *Surgical forum, Gastric Physiol., Surg.*, 1973, 313—315.

1a. COPE O., COHN W. E., BRENIZER A. G. jr. — *J. Clin. Invest.* 1943, 22, 103.

2. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1964, 46, 245.

3. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1964, 47, 142.

4. DAVENPORT H. W. — *Gut*, 1965, 6, 513.

5. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1965, 49, 189.

6. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 175.

7. DAVENPORT H. W. — Physiology of the digestive tract. Year Book Medical Publisher, Inc., Chicago, 1966.

8. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 870.

9. DAVENPORT H. W. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 505.

10. IVEY I., KEVIN — *Acta Hepatogastroenterol.*, 1973, 20, 524.

11. IVEY K. I., GRAY C. — *Gastroenterology*, 1973, 64, 1101.

12. KONTUREK S. J., SOLOMON T. E., McCREIGTH W. G., JONNSON L. B., JACOBSEN E. D. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 1 098.

13. LINDER A. E., COHEN N., DREILING D. A., JANOWITZ H. D. — *Clin. Sci.*, 1963, 25, 195.

14. OZDENIR I. A., ZIMMERMAN B. — *Surg. Forum, Gastric physiol. Surg.*, 1973, 319—321.

15. PUŞCAŞ I., PĂUN R., URSEA N., DINGA C. — Inhibitores de la anhydrase carbonica en el tratamiento de la ulcera gastroduodenal, Al XIV-lea Congres Panamerican de Gastroenterologie, Venezuela-Caracas 23—28 XI 1975.

16. RITCHIE W. P. jr., BUTLER B., DELANEY J. P. — *Surg. Forum, Physiol. surg.*, 1973, 330—333.

17. RUDICK I., CHAPMAN I. L., WERTHER I. L. şi colab. — *Clin. Res.*, 1970, 18, 388.

18. TEORELL T. — *Scand. Arch. Physiol.* 1933, 66, 225.

Motricitatea gastrică

Motricitatea gastrică asigură 3 funcţii principale şi anume: acomodarea la volumul alimentelor ingerate în timpul meselor, amestecul alimentelor cu suc gastric şi evacuarea lentă, fracţionată, a conţinutului gastric modificat fizic, parţial şi chimic, în duoden, într-un ritm care să permită desfăşurarea normală a proceselor de digestie şi absorbţie. Aceste funcţii sînt rezultatul activităţii musculaturii netede din pereţii stomacului, controlată de mecanisme neurovegetative şi umorale, intrinseci şi extrinseci, declanşate şi influenţate permanent de volumul şi compoziţia chimică a alimentelor ingerate.

Funcţiile motorii ale stomacului au fost studiate, atît experimental cît şi pe om, prin metode din ce în ce mai perfecţionate (manometrice, radiologice, electrofiziologice etc.). Aceste studii au precizat că din punct de vedere motor, stomacul trebuie împărţit în două zone, avînd funcţii şi activitate motorie diferită: partea proximală, constituită din fundus şi o parte din corp, cu rol de rezervor alimentar şi partea distală, constituită din restul corpului gastric şi regiunea antropilorică cu rol în amestecul alimentelor cu suc gastric şi evacuarea fracţionată în duoden. Activitatea acestor părţi, de altfel perfect coordonată, este diferită în condiţii de vacuitate gastrică şi după ingestia de alimente.

Fenomene mecanice şi electrice

Stomacul gol este aproape lipsit de contractilitate şi are un tonus care asigură o presiune intragastrică de 8—10 cm apă, mai ridicată la nivelul părţii proximale. Introducerea unor mici balonaşe cu aer în corpul gastric nu înregistrează decît variaţii presionale sincrone cu respiraţia, iar presiunea în partea proximală a stomacului este egală cu cea intraabdominală. În schimb, în antru, cu toate că stomacul este gol şi subiectul nu resimte senzaţia de foame, activitatea contractilă lipseşte doar aproximativ 60% din timpul de înregistrare, în rest existînd o activitate motorie constituită în 25% din timp din unde tip I, 15% din unde tip II şi, în mai puţin de 1%, din unde tip III.

Caracteristicile acestor 3 tipuri de unde gastrice de contracţie sînt următoarele (Carlson) (fig. 53):

— Undele tip I survin cînd tonusul gastric este scăzut, constau într-o contracţie unică, superficială, cu durată de aproximativ 20 secunde, separată de contracţia următoare printr-un interval de timp variabil între 0,5 şi 3—5 secunde şi produc o creştere a presiunii intragastrice de aproximativ 5 cm de apă. Aceste contracţii apar ritmic sau neritmic şi reprezintă tipul de contracţii de „frămîntare“ a conţinutului gastric.

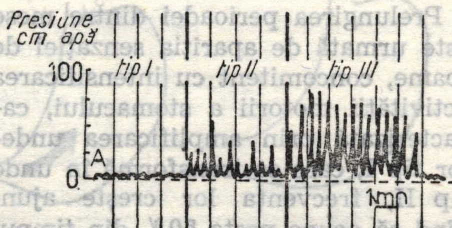


Fig. 53 — Undele gastrice înregistrate manometric la om. Undele tip I nu au acţiune propulsivă importantă, undele tip II corespund contracţiilor puternice şi propulsive, ambele tipuri de unde au o rată identică de 3/minut. Undele tip III constau în creşteri ale presiunii bazale pe care se suprapun ritmic unde tip (reprodusă după Code C. 1968).

— Undele tip II — contracţiile peristaltice — apar atunci cînd tonusul gastric este ridicat, sînt fie ritmice, avînd durata de 20 secunde fără pauză între ele, fie neritmice cu durată variabilă între 12 şi 25 secunde şi produc obişnuit creşteri ale presiunii intragastrice cuprinse între 10 şi 50 cm de apă, dar uneori se ating şi valori de 100 cm. La nivelul antrului aceste contracţii realizează gradiente presionale suficiente pentru a provoca evacuarea conţinutului gastric în duoden.

— Undele tip III, prezente la sfîrşitul perioadei de activitate motorie gastrică, sînt urmate de o perioadă de inactivitate, realizează un tetanos incomplet, contracţiile rare au durată de 1—5 minute şi produc creşteri ale presiunii bazale mai mici de 10—15 cm de apă pe care se suprapun unde ritmice tip II. Undele tip III produc deci modificări ale tonusului sau diminuarea lumenului gastric (2).

Prelungirea perioadei dintre mese este urmată de apariţia senzaţiei de foame, concomitent cu intensificarea activităţii motorii a stomacului, caracterizată prin amplificarea undelor tip I, care se transformă în unde tip II, frecvenţa lor creşte ajungînd să ocupe peste 50% din timpul de înregistrare. Între unde se poate ca stomacul să nu se relaxeze complet şi presiunea bazală să crească timp de 1—2 minute, după care survine o relaxare, pînă la apariţia unui nou ciclu de contracţii puternice. Înregistrările efectuate cu metode perfecţionate nu permit descrierea unui tip special de contracţii legate de senzaţia de foame, iar contracţiile puternice ale stomacului gol, cu durată de aproximativ 30 sec, denumite de Cannon „contracţii de foame", sînt fie declanşate de prezenţa balonului înregistrator, fie rezultatul suprapunerii mai multor unde succesive tip II (11).

Umplerea stomacului

Umplerea stomacului în timpul mesei se face într-o anumită secvenţă, primele boluri alimentare se opresc pe marea curbură, în corpul şi fundusul gastric, iar următoarele se depun în straturi concentrice, din ce în ce mai apropiate de mica curbură.

Fragmentele alimentare solide rămîn în corpul stomacului, fragmentele mai voluminoase ajung în antru şi sînt retropulsate datorită peristaltismului antral, iar fragmentele mai mici sînt sfărîmate progresiv consecutiv contracţiilor antrului terminal. Lichidele ingerate se scurg de-a lungul micii curburi *(Magenstrasse)* spre pilor, alunecînd în jurul fragmentelor solide, iar sucul gastric pătrunde cu uşurinţă în masa alimentară în special în zona antrală ca urmare a mişcărilor de frămîntare.

Ingestia de alimente determină procese motorii diferite în partea proximală şi în cea distală a stomacului.

În partea proximală ajungerea succesivă a bolurilor alimentare determină relaxarea adaptativă, caracterizată prin diminuarea activă şi progresivă a tonusului musculaturii fundusului şi corpului gastric, acomodînd conţinătorul la conţinut. Deoarece această relaxare adaptativă are loc cu fiecare înghiţitură de hrană, volumul gastric poate creşte mult fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice; de exemplu, ingestia a 225 ml apă sau distensia gastrică cu 1,6 l aer măresc presiunea intragastrică doar cu 3 şi, respectiv, 13 cm apă.

Activitatea contractilă a părţii proximale a stomacului este slabă, fiind

reprezentată în 80% din timpul de înregistrare de variații lente ale tonusului (unde tip III), cu durată de un minut sau mai mult și amplitudine redusă (sub 5 cm apă), de aceea lipsesc și mișcările peristaltice. Dovada activității motorii minime a părții proximale a stomacului este amestecul slab al alimentelor ingerate, care tind să rămînă stratificate, în ordinea ajungerii lor în stomac, timp de o oră și chiar mai mult.

În partea distală, de îndată ce s-au închis sfincterele eso-gastric și piloric, începe o intensă activitate peristaltică. Contracțiile peristaltice care, în funcție de forța lor, aparțin tipului I sau II, apar la mijlocul părții verticale a stomacului ca niște contracții circulare ușoare, vizibile sub forma unor dințături ale profilului gastric și se deplasează spre joncțiunea gastro-duodenală. Aceste contracții apar ritmic, la om cu o frecvență maximală de 3—5 pe minut, mai profunde și mai rapide pe măsura apropierii de joncțiune, se deplasează mai repede pe marea curbură comparativ cu mica curbură, viteza medie fiind de 1 cm/sec și au durată de 2—20 sec. Unele din aceste unde se epuizează înainte de a ajunge la antru, altele însă se propagă de-a lungul antrului sub forma unor inele de contracție avînd o lățime de 1—2 cm și, ajunse în apropierea pilorului, determină o contracție a antrului terminal atît de puternică încît oblitereaza lumenul canalului piloric. Conținutul gastric este împins înaintea undei de contracție și, ca urmare, o parte din el trece în duoden. Dar viteza undei peristaltice crescînd cu o rată mai mare decît mișcarea conținutului gastric, după ce unda contractilă a depășit conținutul, cea mai mare parte a acestuia reflueaza în corpul stomacului. Grație acestei retropulsii se realizează amestecul alimentelor cu sucul gastric și reducerea mecanică a dimensiunilor particulelor solide alimentare, contribuind la formarea chimului, un amestec mai mult sau mai puțin lichid, în care particulele solide ingerate se află sub formă de suspensie. Datorită acestei acțiuni undele peristaltice mai sînt denumite unde de amestecare (fig. 54).

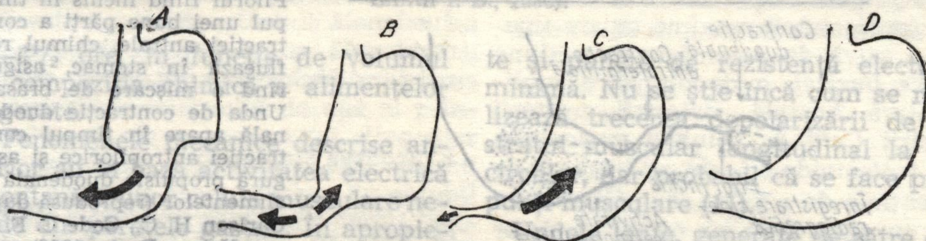


Fig. 54 — Reprezentare schematică a efectelor peristaltismului gastric asupra conținutului intraluminal. A. Contracția începe la mijlocul stomacului și împinge conținutul spre duoden. B. Pe măsură ce crește forța și viteza contracției o parte din conținut trece în duoden și altă parte revine spre corpul stomacului. C. Forța de contracție și rapiditatea ei sînt suficiente pentru a produce închiderea rapidă și aproape completă a antrului distal, o mică parte din conținut este împinsă în duoden, cea mai mare parte revine în stomac. D. Între contracții nu se produc mișcări importante ale conținutului gastric (reprodusă după Weisbrodt N. W., 1977).

Înregistrările manometrice au arătat că atunci cînd undele peristaltice se apropie de pilor, presiunea în antru crește la 15—30 cm apă, simultan crescînd și presiunea intrabulbară,

astfel încît creşterea maximă de presiune este atinsă simultan de o parte şi de cealaltă a pilorului, care se menţine închis. Studiile manometrice şi radioscopice combinate au precizat că trecerea conţinutului gastric în care presiunea antrală depăşeşte mult pe cea duodenală şi rezistenţa pilorică a crescut (perioada B) (fig. 55).

Opinia actuală este că evacuarea gastrică nu depinde de starea de con-

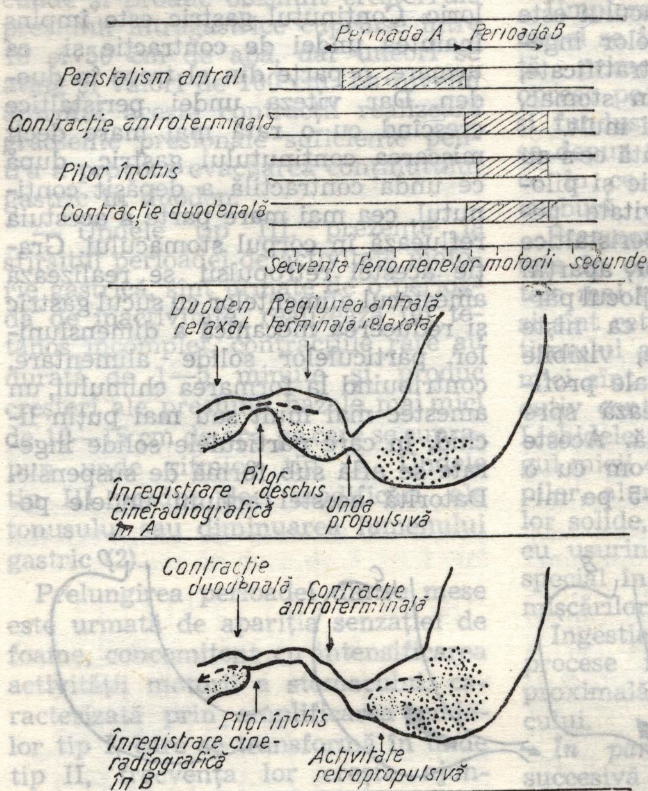


Fig. 55 — **Observarea cineradiografică a ciclului fenomenelor motorii în regiunea antroduodenală, consecutiv trecerii unei unde propulsive tip II (înregistrare la cîine). Perioada A: apariţia unei unde peristaltice propulsive antrale, care împinge înaintea ei o parte din conţinutul gastric; gradientul de presiune gastroduodenal (5/2,5 cm apă) asigură evacuarea în duoden cît timp este deschis pilorul. Perioada B: cînd unda propulsivă ajunge în antrul terminal, fiind foarte puternică şi întinsă, urcă gradientul presional la 25—40 cm apă, permiţînd ejecţia unei fracţiuni suplimentare din conţinutul gastric. Pilorul fiind închis în timpul unei bune părţi a contracţiei antrale, chimul refluează în stomac, asigurînd o mişcare de brasaj. Unda de contracţie duodenală apare în timpul contracţiei antropilorice şi asigură propulsia duodenală a alimentelor (reprodusă după Carlson H. C., Code C. F. şi Nelson R. A., 1966).**

în duoden începe pe măsură ce unda peristaltică se apropie de pilor, înainte însă de a se înregistra vreo creştere a presiunii antrale şi continuă la începutul acestei creşteri, încetînd apoi în timpul creşterii ascendente a presiunii bulbare, ca urmare a contracţiei sfincterului piloric. Există deci două faze distincte, dar în continuare, în timpul cărora conţinutul gastric este evacuat în duoden: una în timpul căreia acţionează presiunea bazală, iar rezistenţa pilorului este scăzută (perioada A) şi cealaltă

tracţie a pilorului, cum se credea înainte, ci de activitatea perfect coordonată a unui complex funcţional constituit de antru, pilor şi bulbul duodenal. Închiderea sau deschiderea pilorului sînt rezultatul activităţii motorii a antrului şi, respectiv, a mecanismelor nervoase şi umorale duodenale declanşate de ajungerea chimului acid în contact cu mucoasa bulbară. Rolul pilorului apare a fi mai important în împiedicarea refluxului biliar în stomac, deoarece în timpul contracţiei peristaltice pilorul

se menține contractat mai mult timp decît bulbul duodenal.

Prin repetarea deschiderii ritmice a pilorului de aproximativ 3 ori pe minut, stomacul se evacuează progresiv în timp de 2—8 ore, în medie

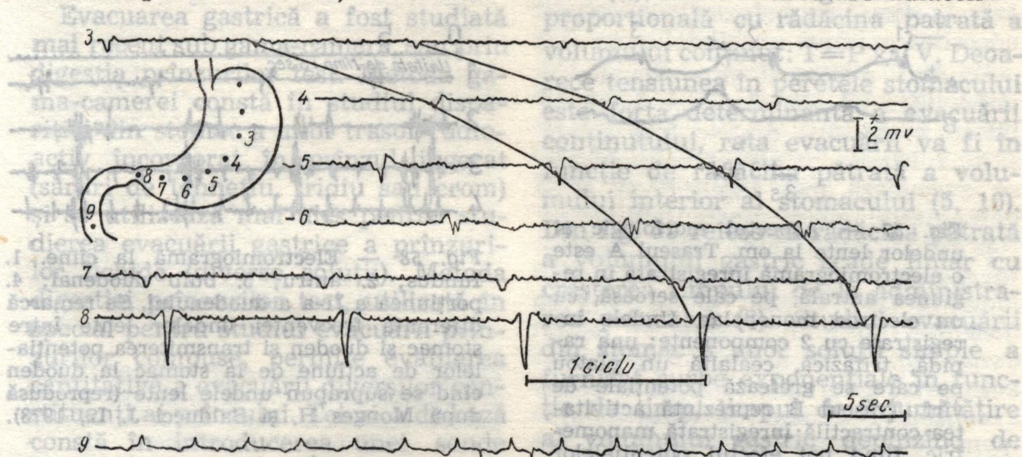


Fig. 56 — Propagarea caudală a undelor lente gastrice la cîine în inaniție. Viteza crește pe măsură ce se apropie de pilor. Frecvența undelor lente în duoden este mai lentă (după Code C. F., Szurszewski J. H., Kelley K. A., Smith I. B., 1966).

3—4$^{1}/_{2}$ ore, în funcție de volumul și compoziția chimică a alimentelor ingerate.

Fenomenele mecanice descrise anterior au la bază activitatea electrică spontană a unor celule musculare netede din peretele gastric. În apropierea mijlocului părții verticale a stomacului, în vecinătatea marii curburi, anumite celule din stratul muscular longitudinal prezintă depolarizări și repolarizări spontane, ca urmare a variațiilor ritmice ale potențialului lor membranar, datorită intrării Na^{+} în celule. Rata descărcărilor acestor celule este mai rapidă decît a celor din alte regiuni ale stomacului, de aceea ele comportă ca un *pacemaker* și impun rata descărcărilor lor, la fel ca și *pacemaker*-ul cardiac. Această activitate, denumită ritm electric bazal (*Basic Electrical Rhytm* — BER) generează undele lente, depolarizări parțiale care, apărute în anumite celule ale stratului muscular longitudinal, se propagă cu ușurință de la o celulă la alta grație nexusurilor — zone de contact intim între membranele unor celule musculare adiacente și puncte de rezistență electrică minimă. Nu se știe încă cum se realizează trecerea depolarizării de la stratul muscular longitudinal la cel circular, dar probabil că se face prin punți musculare (11).

Undele lente, generate de către celulele *pacemaker*, la om cu o rată de 3—5 pe minut, se propagă sub forma unor mișcări circulare concentrice în spre joncțiunea gastroduodenală, cu viteză crescută (0,5 pînă la 4 cm/sec) (fig. 56). Fiecare undă lentă este constituită dintr-o fază inițială rapidă (1—2 sec), trifazică, cu aceeași formă într-o anumită regiune gastrică, urmată de o fază lentă în platou (fig. 57), avînd amplitudine variabilă, dar în creștere progresivă în spre antru. Undele lente gastrice au origine miogenică și persistă după denervare anatomică sau farmacologică a stomacului. Cu

toate acestea, vagotomia bilaterală dezorganizează rata descărcării şi propagarea acestor unde, iar gastrina măreşte frecvenţa, dar nu influenţează aparent propagarea lor prin musculatura gastrică.

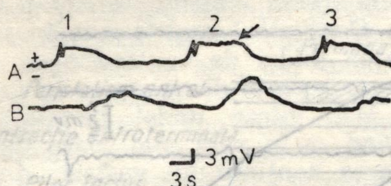


Fig. 57 — Aspectul morfologic al undelor lente la om. Traseul A este o electromiogramă înregistrată în regiunea antrală, pe cale seroasă, cu un electrod monopolar. Undele înregistrate cu 2 componente: una rapidă, trifazică, cealaltă un platou pe care se grefează potenţiale de vîrf. Traseul B reprezintă activitatea contractilă înregistrată manometric, fiind net efectul potenţialelor de vîrf (reprodusă după Monges H. şi Salducci J. L., 1973).

Pe platoul undei lente, în momentul depolarizării maxime, apare uneori o salvă de potenţiale de acţiune *(spike bursts)*, o depolarizare suplimentară brutală, datorită creşterii intrării Ca^{2+} în celulele musculare. Nu toate undele lente se însoţesc de potenţiale de acţiune, dar acestea nu pot surveni decît pe fondul undelor lente. Potenţialele de acţiune se transmit de la o celulă la alta şi provoacă o întărire a activităţii contracţiilor, vizibilă numai la nivelul antrului.

Înregistrarea simultană a modificărilor mecanice şi electrice a arătat că undele lente nu provoacă contracţii gastrice, acestea apărînd doar ca urmare a potenţialelor de acţiune. Undele lente determină însă frecvenţa, viteza şi direcţia mişcărilor peristaltice antrale, iar intensitatea potenţialelor de acţiune influenţează forţa activităţii contracţiilor gastrice.

Prin stratul muscular longitudinal undele lente străbat joncţiunea gastroduodenală asigurînd coordonarea activităţii motorii a antrului cu cea duodenală. Deoarece ritmul electric bazal al stomacului este mult mai

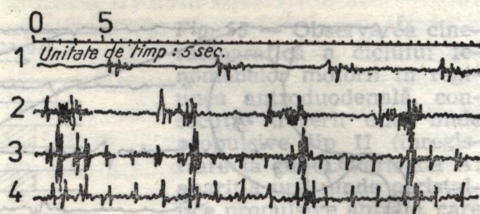


Fig. 58 — Electromiogramă la cîine. 1. fundus; 2. antru; 3. bulb duodenal; 4. porţiunea a II-a a duodenului. Se remarcă diferenţa frecvenţei undelor lente între stomac şi duoden şi transmiterea potenţialelor de acţiune de la stomac la duoden cînd se suprapun undele lente (reprodusă după Monges H. şi Salducci J. L., 1973).

lent (3 cicli/min) comparativ cu cel duodenal (13 cicli/min.) potenţialele de acţiune gastrice se transmit numai cînd se suprapun pe o undă lentă duodenală şi declanşează o contracţie duodenală cu efect propulsiv, pilorul fiind închis (fig. 58).

Evacuarea stomacului

Evacuarea stomacului, astfel reglată încît să permită digestia şi absorbţia optimă a alimentelor, este rezultatul corelaţiilor dintre undele peristaltice gastrice şi rezistenţa pilorului, undele peristaltice puternice ajunse în regiunea antrală deschizînd pilorul şi evacuînd în duoden mici porţiuni din conţinutul gastric. Regiunea antropilorică acţionează ca o „pompă", activitatea ei fiind controlată atît de factori gastrici cu efect stimulator sau inhibitor, cît şi de factori duodenali, care acţionează reflex şi umoral, exercitînd de asemenea atît efecte stimulatoare cît şi inhibitoare. Concomitent cu intensi-

ficarea pompei antropilorice crește progresiv tonusul fundusului și părții verticale a stomacului, împingînd puternic alimentele în regiunea antrală și ajutînd astfel la evacuarea conținutului gastric.

Evacuarea gastrică a fost studiată mai recent sub gama-camere, sau prin digestia prînzurilor test. Metoda gama-camerei constă în studiul dispariției din stomac a unui trasor radioactiv încorporat în prînzul ingerat (săruri de tehnețiu, iridiu sau crom) și se utilizează mai ales pentru studierea evacuării gastrice a prînzurilor lichide (diverse soluții). Metoda digestiei prînzurilor test, utilizată în special pentru studiul evacuării prînzurilor compuse, permite evaluarea cantitativă a evacuării diverșilor constituenți ai prînzului. Tehnica de bază constă în introducerea unei sonde pînă în stomac, după care pacientul ingeră un prînz test (sub formă lichidă sau mărunțit fin), în care se găsește dizolvată o substanță marker — polietilenglicolul — care nu se digeră și nici nu se absoarbe și care servește pentru determinarea variațiilor volumului de apă al prînzului și ale concentrației diverșilor constituenți alimentari. Mai recent s-a introdus și un marker liposolubil (gliceroltrieter sau β-sitosterol), astfel devenind posibilă urmărirea atît a alimentelor hidrosolubile cît și a celor liposolubile. Determinarea diferenței dintre debitele diverșilor constituenți alimentari la două niveluri permite obținerea de informații cantitative asupra proceselor de digestie, secreție și absorbție care au avut loc. Prin utilizarea acestor metode, s-a ajuns la concluzia că rata evacuării conținutului gastric depinde de volumul, presiunea osmotică și compoziția chimică a prînzului ingerat, fiind diferită în cazul unor soluții simple sau al unor prînzuri compuse (1).

Stomacul plin are forma unui cilindru așezat deasupra unui con. Presiunea transmurală (P), în cazul cilindrului și al conului, este egală cu tensiunea în perete (T) împărțită la rază (R), de unde $T=P\times R$. Raza este proporțională cu rădăcina patrată a volumului conținut: $T=P\times\sqrt{V}$. Deoarece tensiunea în peretele stomacului este forța determinantă a evacuării conținutului, rata evacuării va fi în funcție de rădăcina pătrată a volumului interior al stomacului (5, 10). Din fig. 59 reiese că rădăcina pătrată a volumului gastric scade liniar cu creșterea timpului de la administrarea prînzului (8). Studiul evacuării din stomac a unor soluții simple a furnizat curbe exponențiale în funcție de timp, timpul de înjumătățire al volumului gastric depinzînd de natura substanței în soluție. Astfel dacă se ingeră 500 ml. soluție salină, în primele 10 minute se elimină jumătate din soluție (250 ml), în următoarele 10 minute se elimină încă ju-

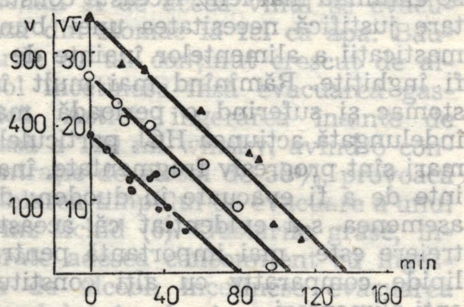


Fig. 59 — Evacuarea gastrică a 3 volume lichidiene (1 250, 750 și 330 ml). Se constată relațiile liniare dintre timp și rădăcina patrată a volumului restant (reprodusă după Hopkins A., 1966).

mătate din ceea ce rămăsese (125 ml), volumul conținutului gastric scăzînd apoi exponențial pînă la evacuarea completă. În realitate problema este mai complicată, deoarece anumite proprietăți fizico-chimice ale soluției

ingerate (osmolaritate, aciditate, prezența de glucide sau lipide etc.) pot influența rata evacuării gastrice prin acțiuni asupra receptorilor duodenali. În general, soluțiile simple se evacuează din stomac în aproximativ o oră, în timp ce prînzurile compuse necesită un timp mai îndelungat (1).

Studiul evacuării din stomac a unor prînzuri complexe pe bază de biftec, constituite dintr-o fază solidă și una lichidă, a arătat că lichidele se evacuează mai rapid decît solidele. Astfel, dacă substanțele solide reprezintă inițial 30% din conținutul gastric, în prima oră bolurile alimentare care străbat pilorul conțin doar 10% substanțe solide, în ora a doua 15% și în a treia 20%. Deci, activitatea pilorică realizează o triere a conținutului lichid și solid al alimentelor ingerate, eliminîndu-se cu predilecție lichidele, cel puțin la începutul evacuării gastrice. Prin ingerarea de particule de diverse dimensiuni s-a demostrat că, cu cît dimensiunile lor erau mai mari, cu atît se eliminau mai lent. Această constatare justifică necesitatea unei bune masticații a alimentelor înainte de a fi înghițite. Rămînînd mai mult în stomac și suferind o perioadă mai îndelungată acțiunea HCl, particulele mari sînt progresiv fragmentate, înainte de a fi evacuate în duoden; de asemenea s-a evidențiat că această treiere este mai importantă pentru lipide comparativ cu alți constituenți alimentari.

S-a emis ipoteza (10) că evacuarea gastrică este controlată de către receptorii duodenali, care asigură pe un anumit interval de timp ajungerea în intestin a unei cantități de alimente reprezentînd o sarcină egală de energie (exprimată în calorii) (fig. 60). Ca urmare, o emulsie de 4 g lipide (36 Kcal) se va evacua în același timp cu o soluție conținînd 9 g glucide sau proteine (36 Kcal); de asemenea o emulsie de trigliceride se vor evacua în același ritm cu o soluție izocalorică de acid oleic; un gram de amidon în același timp cu un gram de glucoză și un gram de cazeină similar cu un gram din

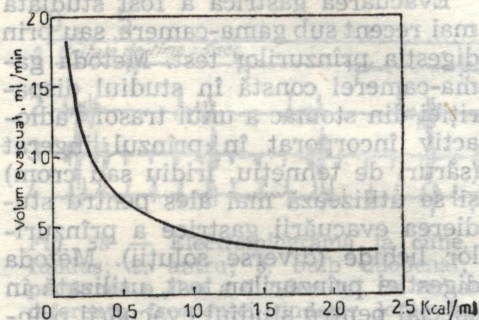


Fig. 60 — **Rata evacuării gastrice a unui prînz lichid în funcție de conținutul nutrițional (reprodusă după Hunt J. N. și Stubbs D. F., 1975).**

aminoacizii săi constituenți, deoarece hidroliza tuturor acestor molecule mari este extrem de rapidă în duoden. Din cauză că lipidele conțin cele mai multe calorii, mesele bogate în lipide pot rămîne în stomac pînă la 20 de ore. Micul dejun cu multe grăsimi se evacuează din stomac în 6 ore, iar un prînz mai slab are nevoie de numai 4 ore. Conform acestei ipoteze determinanții evacuării gastrice ar fi, pe de o parte, energia chimică a prînzului ingerat în Kcal/ml (K) și, pe de altă parte, volumul inițial al prînzului (V). S-a propus și o formulă, pe baza căreia se poate calcula timpul de înjumătățire (T 1/2) al oricărui prînz (10).

$$T\,1/2 = V\ (0{,}18 - 0{,}167\ e^{-K})$$

Evacuarea gastrică este modificată de variațiile presiunii osmotice a lichidului care pătrunde în duoden, hiper- sau hipotonia lichidului determinînd retracția sau umflarea unor

celule situate în submucoasă şi ale căror modificări de volum ar influenţa reflex rata evacuării. Dovada că aceste reflexe entero-gastrice se realizează pe cale vagală este adusă de constatarea abolirii lor după vago-

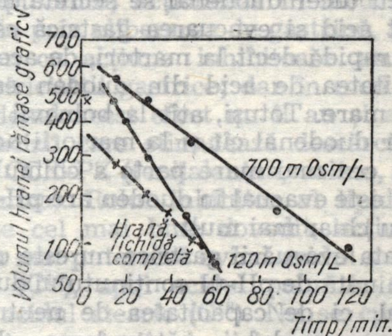


Fig. 61 — Rata evacuării gastrice a unor prînzuri lichide avînd presiunea osmotică diferită (reprodusă după Hopkins A., 1966).

tomie. În fig. 61 se prezintă comparativ rata evacuării a două prînzuri lichide avînd presiuni osmotice diferite. Fiecare prînz conţinea 15 g pectină citrică în 750 ml apă, într-unul s-au adăugat 35 g sucroză/l scăzînd punctul crioscpic pînă la o valoare egală cu cea a unei soluţii cu presiune osmotică de 120 mOsm/l, iar celuilalt prînz i s-au adăugat 200 g sucroză/l, ajungînd la un punct crioscopic echivalent cu o presiune osmotică de 700 mOsm/l. Hrana lichidă completă a fost constituită dintr-un amestec de lapte, smîntînă şi zahăr (grăsime 40%, proteine 15% şi glucide 45%), avînd o valoare calorică de 1,28 cal/ml. Se constată că lichidul cu presiunea osmotică mai mare se evacuează mai lent, necesitînd, la un volum egal, un interval de 2 ori mai lung (8). Faptul că în primele 40 de minute s-au evacuat aproximativ 350 ml de lichid, indiferent de presiunea osmotică, dovedeşte că evacuarea este încetinită, dar nu oprită, de presiunea osmotică ridicată a conţinutului gastric.

Constatări asemănătoare au fost făcute şi după modificarea presiunii osmotice a conţinutului gastric prin NaCl. În aceste condiţii, evacuarea maximă are loc cînd presiunea osmotică a lichidului gastric este de 200 mOsm/l, peste acest nivel rata evacuării fiind invers proporţională cu conţinutul în NaCl. Soluţiile saline mai puţin concentrate, inclusiv apa pură, se evacuează mai lent.

Soluţiile nepenetrante (glucoză, sorbitol, sulfat de sodiu) pe bază osmolară se comportă similar, în timp ce soluţiile de clorură de amoniu, rapid penetrante, nu influenţează rata evacuării gastrice. Soluţiile penetrante foarte concentrate (uree, glicerol) încetinesc evacuarea gastrică, dar efectul lor pe osmol este mult mai redus comparativ cu cel al glucozei.

Soluţiile de alcool etilic pînă la 1 720 mOsm (aproximativ 8 %) nu au efect asupra osmoreceptorilor duodenali şi de aceea vinul se evacuează din stomac la fel ca apa. Băuturile cu un conţinut crescut de alcool încetinesc însă evacuarea gastrică. Astfel, ingerarea înainte de masă a 120 ml whisky, avînd o concentraţie de alcool de 50%, provoacă dublarea timpului de evacuare a unui prînz lichid (6). Gustările grase, ingerate adesea concomitent cu ingestia de alcool, încetinesc evacuarea alcoolului în duoden dar, deoarece alcoolul se absoarbe prin mucoasa gastrică, ele diminuează prea puţin efectele băuturilor alcoolice.

Presiunea osmotică a conţinutului gastric influenţează timpul de evacuare a stomacului prin reflexe declanşante de receptorii duodenali şi practic nu are nici o influenţă directă asupra stomacului. De altfel, adăugarea în timpul digestiei a 1 500—1 000 ml secreţii gastrice izo-

tone tinde să diminueze presiunile osmotice extreme. La începutul digestiei, conținutul gastric, evacuat rapid, își menține presiunea osmotică inițială, dar la 30 de minute după ingerarea unui prînz cu carne a fost diluat de 2—6 ori, iar după 90 de minute cantitățile neevacuate erau diluate de 5—14 ori. Ca urmare, presiunea osmotică finală atinsă de amestecul de alimente și suc gastric variază între 150 și 250 mOsm/l, hipotonia fiind consecința faptului că tamponarea fiecărui H^+ înlătură din soluție o particulă osmotic activă (6).

Aciditatea lichidului evacuat în duoden scade de asemenea rata evacuării gastrice. Cercetări efectuate asupra acidității antrale și duodenale în timpul digestiei gastrice, au demonstrat că imediat după ingestie, cînd conținutul antral este aproape neutru, pH-ul duodenal prezintă fluctuații mici și neregulate. Dar pH-ul conținutului gastric începe să scadă progresiv, după 20 de minute de la ingestia unui prînz cu carne pH-ul chimului antral variind între 3,4 și 2,5, iar după o oră ajungînd sub 2,

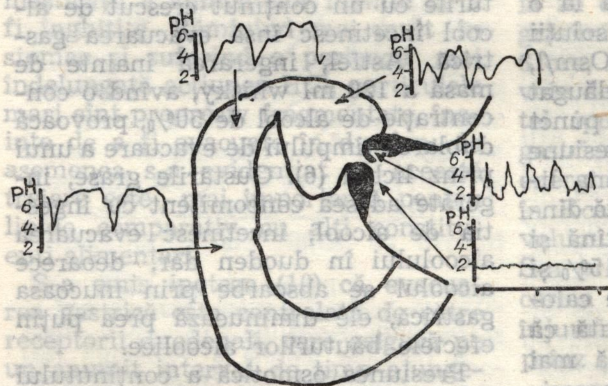


Fig. 62 — *p*H-ul în antrul gastric și în diverse părți ale duodenului, în perioade tardive ale digestiei gastrice. Variațiile *p*H-ului la nivelul pilorului și dedesubtul acestuia au loc de 3 ori pe minut, consecutiv contracțiilor antrale (reprodusă după Rhodes J. și Prestwitch C. J., 1966).

nivel la care se menține. În acest moment pH-ul în bulbul duodenal prezintă mari variații, deoarece chimul acid se evacuează sacadat din stomac. La subiecții normali pH-ul mediu al conținutului în porțiunea a doua a duodenului variază între 7,8 și 5,4 în mai puțin de 1% din timp pH-ul fiind sub 3 (13), (fig. 62).

Cantitatea de acid pătrunsă în duoden este produsul dintre acidul secretat și volumul evacuat. La bolnavii cu ulcer duodenal se secretă mai mult acid și evacuarea gastrică este mai rapidă decît la martori, de aceea cantitatea de acid din duoden este mai mare. Totuși, atît la bolnavii cu ulcer duodenal cît și la martorii normali cea mai mare parte a chimului care este evacuat în duoden are pH-ul 3 sau chiar mai mult.

Rata evacuării gastrice nu este determinată de pH-ul conținutului duodenal, ci de capacitatea de neutralizare a acidului, pătrunderea chimului acid în duoden stimulînd secrețiile pancreatice, biliare și duodenale, care prin conținutul lor în valențe bazice neutralizează acidul. În condiții fiziologice se ajunge la o stare de stabilitate cînd rata evacuării gastrice este determinată de rata neutralizării acidului în duoden.

Prezența unor constituenți în chimul gastric influențează de asemenea rata evacuării stomacului. Astfel, glucoza întîrzie evacuarea conținutului gastric, atît prin efectul său osmotic menționat înainte, cît și probabil prin eliberarea de GIP, hormon cu acțiune puternic inhibitoare asu-

pra motricității gastrice. Proteinele acționează de asemenea ca inhibitori ai evacuării gastrice, prin modificări ale presiunii osmotice, datorate eliberării aminoacizilor constituenți în cursul digestiei lor. Unii aminoacizi (triptofanul) acționează în mod specific prin eliberarea de gastrină, hormon cu acțiune inhibitoare asupra motricității gastrice; dar în mod paradoxal acest efect nu îl au și aminoacizii care stimulează descărcările de CCK-PZ (fenilalanina, valina, metionina). Rolul inhibitor al lipidelor este cel mai bine dovedit, acțiunea cea mai puternică avînd acidul miristic (C^{14}), apoi acidul palmitic (C^{16}) și acidul stearic (C^{18}). Nu se cunosc nici receptorii și nici mecanismele prin care se realizează acest efect, dar vagotomia bilaterală provoacă abolirea sa completă sau parțială (1).

Distensia intestinală întîrzie evacuarea gastrică, printr-un reflex entero-gastric; durerea și anumite stări psihoafective (anxietatea, resentimentul, ostilitatea) au efect similar.

Modificările motricității care intervin în reglarea evacuării gastrice nu sînt încă prea bine cunoscute. Au fost incriminate: modificările activității părții proximale a stomacului, a cărei extensibilitate ar crește sau s-ar micșora, modificările părții caudale a stomacului caracterizate prin creșterea sau diminuarea frecvenței și forței mișcărilor peristaltice, creșteri sau diminuări ale tonusului sfincterului piloric, sau în sfîrșit variații ale acomodării duodenului proximal la efluentul gastric. Probabil că toate aceste mecanisme dețin un rol în reglarea ratei evacuării gastrice.

Corelațiile complexe dintre multiplii factori menționați, care declanșează mecanisme complexe de reglare neurocrine, endocrine și paracrine, explică diferențele mari în evacuarea stomacului, ce se realizează într-o oră după un prînz lichid sărac în calorii și în 4—6 ore după un prînz compus bogat în lipide și în calorii.

Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion, Gaston Doin, Paris, 1980, p. 25—40.
2. CARLSON H. C., CODE C. F., NELSON R. A. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1966, 11, 155.
3. CODE C. F., CARLSON H. C. — Motor Reactivity of the Stomach. In: „Handbook of Physiology", Sect. 6 — „Alimentary Canal", vol. IV — „Motility" (sub red. *Code C. F.*), American Physiological Society, Washington, 1968, p. 1 903—1 916.
4. CODE C. F., SZERSZEWSKI J. H., KELLEY K. A., SMITH I. B. — A Concept of Control of Gastrointestinal Motility. In: „Handbook of Physiology", vol. V — „Alimentary Canal" (sub red. *Code C. F.*), Williams and Wilkins, Baltimore, 1968.
5. COOK A. R. — *Gastroenterology*, 1975, 68, 804.
6. DAVENPORT H. W. — Physiology of the Digestive Tract, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1977, p. 187—197.
7. DOZOIS R. G., KELLY K. A., CODE C. F. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 675.
8. HOPKINS A. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1966, 182, 144.
9. HUNT J. N., KNOX M. T. — Regulation of Gastric Emptyng. In: „Handbook of Physiology", Sect. 6 — „Alimentary Canal", vol. IV — „Motility" (sub red. *Code C. F.*), American Physiological Society, Washington, 1968, p. 1 917—1 936.
10. HUNT J. N., STUBBS D. F. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1975, 245, 209.
11. MINAIRE Y., LAMBERT R. — La digestion. In: „Physiologie humaine", Simep Edition, Paris, 1978, p. 211—236.
12. MONGES H., SELDUCCI J. L. — *Arch. franç. Mal. Appar. dig.*, 1973, 62, 419.
13. RHODES J., PRESTWICH C. J. — *Gut*, 1966, 7, 509.
14. WEISBRODT N. W. — Gastric Motility. In: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. *Johnson L. R.*), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 20—27.

Rolul stomacului în digestie şi absorbţie

În stomac — segment dilatat al tractului digestiv superior — alimentele se depozitează şi, după amestecul cu sucul gastric, sînt transformate mecanic, sub influenţa puternicelor mişcări peristaltice, într-o suspensie neomogenă foarte acidă (chim gastric). Rolurile fundamentale ale stomacului în cadrul proceselor digestive constau în acumularea alimentelor, prelucrarea lor mecanică şi mai ales evacuarea lor ritmică în duoden, în măsura posibilităţilor prelucrării lor de către enzimele intestinale. Funcţia digestivă a stomacului este destul de redusă, din cauza importanţei inegale a enzimelor sucului gastric, HCl şi enzimele gastrice, în special pepsinele, realizînd doar pregătirea alimentelor pentru digestia intestinală. În stomac au loc de asemenea şi procese minime de absorbţie hidro-electrolitică şi a unor substanţe liposolubile.

Digestia gastrică afectează în măsură inegală diverşii constituenţi alimentari.

Digestia amidonului, începută în cavitatea bucală sub acţiunea amilazei salivare, continuă şi în stomac atît timp cît pH-ul conţinutului gastric nu a scăzut prea mult. Cercetări efectuate pe subiecţi care pot vomita voluntar au demonstrat că la 30—60 minute după ingestia unui prînz compus (150 g carne de vită tocată, 100 g cartofi, 50 g mazăre verde, 10 g unt şi 200 ml apă), pH-ul conţinutului gastric vomitat era peste 3,4 şi amidonul era hidrolizat în oligozaharide în proporţie de 35—48%.

Digestia proteinelor este redusă în stomac. Pepsina, acţionînd la periferia fragmentelor de carne, le reduce dimensiunile rupînd pereţii celulelor musculare şi dizolvînd fibrele conjunctive. Dar acţiunea pepsinei începe doar cînd pH-ul conţinutului gastric a scăzut sub 3, moment variabil în funcţie de conţinutul proteic al raţiei, de aceea acţiunea enzimei este de scurtă durată şi, ca urmare, cea mai mare parte a proteinelor ingerate este evacuată în duoden fără a fi fost atacată de pepsină. Digestia proteinelor *in vitro* a arătat că pepsina scindează fragmente polipeptidice de diverse dimensiuni, dar nu eliberează mai mult de 15% din azotul aminic. Administrarea unui prînz lichid, conţinînd albumină serică umană marcată cu iod radioactiv (RISA), a arătat că în eşantioanele de conţinut gastric recoltate cu sonda din regiunea pilorică se găsea 85—90% din substanţa administrată, dovedind că cea mai mare parte a digestiei proteinelor se efectuează în intestin.

Digestia lipidelor este de asemenea redusă în stomac. HCl şi pepsina desfac emulsiile naturale şi artificiale, eliberînd picături mari de grăsime dificil digerabile, mai ales că şi lipaza gastrică (contestată de unii autori) acţionează la pH 6—7 şi este inactivată în mediu acid. Acţiunea lipazei gastrice scade odată cu creşterea numărului atomilor de carbon din structura acizilor graşi, de aceea hidroliza grăsimilor animale de depozit sau hepatice şi a uleiurilor vegetale, în care predomină absolut acizii graşi cu lanţ lung, este neglijabilă la adult şi redusă la copil. Grăsimile nedigerate, solide sau lichide, plutesc în conţinutul gastric, iar la om, în poziţie verticală, grăsimile emulsionate se evacuează din stomac după ceilalţi constituenţi ai chimului.

Absorbţia gastrică este minimă din cauză că celulele mucoasei au o structură inadecvată pentru realizarea acestui proces. Excepţie fac apa şi anumiţi electroliţi, precum şi unele substanţe liposolubile. Mucoasa gas-

trică este permeabilă bidirecțional pentru apă. Această concluzie a reieșit din cercetările efectuate pe un lot de adulți tineri cărora li s-a introdus în stomac un volum cunoscut de apă (500—750 ml) în care se găsea un colorant care nu se absoarbe (roșu fenol), volumul secrețiilor gastrice fiind apreciat prin dozarea concentrației H^+ și Cl^- la o oră, iar volumul lichidelor evacuate prin pilor fiind calculat pe baza variațiilor cantitative ale colorantului. În aceste condiții experimentale s-a constatat că rata medie a absorbției apei a fost de 1,5% din conținutul gastric pe oră, existînd un gradient osmotic de aproximativ 300 mOsm dinspre lumenul gastric spre sînge. Realizarea unui gradient osmotic similar, dar de sens invers, prin introducerea în stomac a unei soluții hipertone, a avut ca rezultat un flux redus de apă din spre sînge spre lumenul gastric. Transferurile hidrice prin mucoasa gastrică nu se realizează, deci, datorită gradienților osmotici, de aceea soluțiile hiper- sau hipotone se evacuează din stomac înainte de a fi fost izotonizate.

Substanțele hidrosolubile (glucoză, aminoacizi, uree, Na^+, K^+, Fe^{2+}, gazele etc.) se resorb din stomac în cantități neglijabile.

Substanțele liposolubile difuzează mai ușor prin membranele lipoproteice ale celulelor mucoasei gastrice. Etanolul, substanță hidro- și liposolubilă, se absoarbe rapid din conținutul gastric, rata absorbției sale fiind direct proporțională cu concentrația și nefiind influențată de concentrația HCl sau de prezența altor substanțe în lichidul gastric.

Acizii și bazele organice pot fi hidro- sau liposolubile în funcție de pH-ul mediului. Astfel acizii organici sînt ionizați și hidrosolubili în soluții cu pH superior constantei lor de disociere (pK) și sînt neionizați și liposolubili în soluții avînd pH inferior pK. De exemplu acidul acetilsalicilic (aspirina) are pK=3,5 și ca urmare este hidrosolubil și complet ionizat în soluții avînd pH neutru, în timp ce în soluții avînd pH-ul sub 2 peste 95% din molecule se află sub formă neionizată și liposolubilă. În mediul gastric acid aspirina este liposolubilă și, deci, poate difuza în celulele mucoasei, în interiorul cărora pH-ul fiind aproape neutru se va ioniza. În același timp, dispariția moleculelor liposolubile de pe partea internă a membranei celulare împiedică retrodifuziunea și menține un gradient ridicat din spre lumen spre celulele mucoasei. După ce a pătruns în celulele epiteliale de suprafață, aspirina le lezează, stimulează descuamarea lor și mărește foarte mult permeabilitatea mucoasei pentru H^+ și Na^+. La rîndul lor, H^+ difuzați în mucoasă pot determina hemoragii, efect intensificat de prezența în stomac a alcoolului etilic. Dacă pH-ul conținutului gastric este 1, aspirina se resoarbe la om din stomac în 30 minute în proporție de 50%, în timp ce din soluții neutre resorbția este de numai 10%, iar tamponarea la pH=6,5 face aspirina, complet inofensivă pentru mucoasa gastrică. Acizii grași hidrosolubili cu catenă scurtă (acetic, propionic, butiric) prezenți în conținutul gastric, la pH sub 4 sînt în mare parte neionizați și liposolubili și ca urmare difuzează rapid prin membranele lipoproteice ale celulelor mucoasei. În schimb, resorbția acizilor grași cu catenă lungă este minimă.

Bazele organice sînt neionizate și liposolubile în soluții avînd pH-ul de partea alcalină a pK și sînt ionizate și hidrosolubile în soluții cu pH de partea acidă a constantei de disociere. De aceea bazele organice se absorb din stomac mai rapid din soluții neutre decît din cele acide. La

aceeași constantă de disociere, absorbabilitatea unei substanțe din conținutul gastric va fi în funcție de solubilitatea ei în lipide. Barbitalul, al cărui pK=7,8, se absoarbe foarte lent dintr-o soluție acidă, iar tiopentalul cu pK=7,6 se absoarbe de 10 ori mai rapid. Cofeina se absoarbe din stomac mai rapid dintr-o soluție neutră decît dintr-una acidă, rata absorbției fiind proporțională cu timpul de contact cu mucoasa gastrică.

Reglarea funcțiilor gastrice

Stomacul uman, pe nemîncate aproape lipsit de motricitate, are un tonus care realizează o presiune intragastrică de 8—10 cm apă și conține cîțiva ml de lichid, constituit din salivă, mucus faringian, secreție gastrică și frecvent conținut duodenal. Ingestia alimentară este urmată de importante modificări motorii și secretorii. Astfel de îndată ce începe deglutiția se produce relaxarea adaptativă a corpului și fundului gastric, care permite acumularea unor cantități importante de alimente fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice. Apoi din partea medie a corpului gastric se declanșează activitatea peristaltică ce se intensifică progresiv și care, în condițiile închiderii ambelor sfinctere gastrice, realizează amestecul conținutului alimentar cu suc gastric și constituirea chimului gastric, care va fi evacuat lent și fracționat în duoden (a se vedea „Motricitatea gastrică").

Ingestia alimentară declanșează concomitent și o abundentă secreție de suc gastric acid cu activitate peptică ridicată. Cercetările experimentale, confirmate ulterior și pe om, au demonstrat că secreția gastrică postalimentară este perfect adaptată în condiții fiziologice față de cantitatea și calitățile chimice ale alimentelor ingerate. Astfel scăderea la jumătate a volumului alimentelor ingerate diminuează cu 55—78% cantitatea de suc gastric secretat, iar diversele alimente declanșează secreția unor cantități variate de suc gastric cu activitate peptică diferită. Cea mai abundentă secreție de suc gastric cu activitate peptică ridicată a declanșat carnea apoi, în ordine descrescîndă, peștele, fructele proaspete, pîinea albă și cerealele (fig. 63). Adaptarea adecvată cantitativ și calitativ a secreției gastrice la volumul și conținutul alimentelor ingerate asigură condiții optime pentru digestie

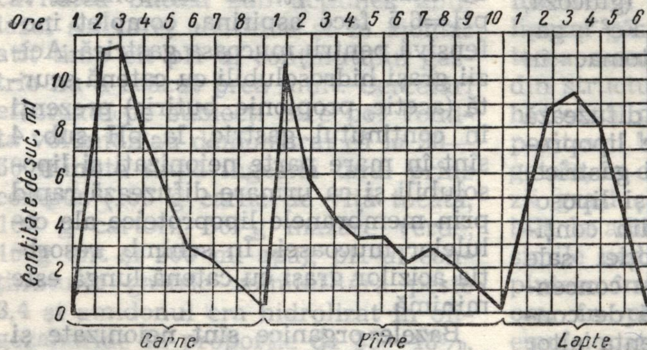


Fig. 63 — Curbele fluxului de suc gastric al micului stomac Pavlov după ingestie de carne, pîine și lapte (reprodusă după Babsky E. B. și colab., 1977).

şi se realizează prin mecanisme extrem de sensibile şi eficiente, locale şi sistemice, neurovegetative şi umorale, cu efecte stimulatoare sau inhibitoare.

Activitatea tractului gastro-intestinal este controlată de 3 sisteme de reglare: sistemul neurovegetativ parasimpatic şi simpatic, care prin mediatorii specifici (acetilcolina şi catecolaminele) acţionează asupra structurilor efectoare direct sau prin intermediul plexurilor intramurale, sistemul endocrin difuz (diviziunea periferică gastro-entero-pancreatică), care influenţează activitatea secretorie şi motorie prin polipeptidele pe care le sintetizează şi care acţionează prin mecanisme endocrine, paracrine sau neurocrine şi, în sfîrşit, sistemul endocrin sistemic, care deţine un rol mai redus, hormonii influenţînd secreţia sau motilitatea tractului gastro-intestinal mai ales atunci cînd se secretă în cantităţi excesive. Aceste sisteme de reglare acţionează în condiţii fiziologice într-o corelaţie perfectă, asigurînd secvenţa normală a secreţiilor digestive şi calitatea sucurilor secretate, precum şi progresiunea adecvată a conţinutului digestiv pentru a se desfăşura optimal procesele de digestie şi absorbţie.

Activităţile secretorii şi motorii ale stomacului sînt într-o permanentă interdependenţă fiind controlate în special de către sistemul vegetativ parasimpatic, care prin mediatorul său chimic — acetilcolina — este principalul agent stimulator al secreţiei şi motricităţii gastrice. Prin fibrele aferente şi eferente nervii pneumogastrici declanşează reflexe gastro-secretorii lungi vago-vagale, iar prin reflexe colinergice locale, realizate în reţeaua nervoasă a peretelui gastric, se produce secreţie gastrică la distensia stomacului, prezentă şi după întreruperea legăturilor nervoase extrinseci. Parasimpaticul stimulează secreţia gastrică, atît prin influenţă directă asupra celulelor secretoare (parietale şi principale, probabil, şi mucoase), cît şi indirect prin mobilizarea principalului mecanism hormonal gastrosecretor — sistemul gastrinic.

Sistemul parasimpatic controlează de asemenea tonusul gastric (relaxarea adaptativă a corpului şi fundusului gastric realizîndu-se în special prin reflexe vago-vagale declanşate de deglutiţie), precum şi frecvenţa şi amplitudinea undelor peristaltice. Prin aceste influenţe parasimpaticul controlează, deci, atît umplerea cît şi evacuarea stomacului (a se vedea „Reglarea motricităţii gastrice").

Sistemul ortosimpatic pare că deţine un rol mai modest, comparativ cu parasimpaticul, în coordonarea activităţii tractului gastro-intestinal. Se admite că ortosimpaticul exercită acţiuni inhibitoare asupra secreţiei gastrice, după unii autori prin inhibare directă a celulelor secretante, după alţii prin modificări ale vasomotricităţii, deci, ale fluxului sanguin al mucoasei gastrice. Ortosimpaticul exercită influenţe inhibitoare şi asupra motricităţii gastrice, stimularea splanhnicilor şi catecolaminele diminuînd frecvenţa ritmului electric bazal şi a potenţialelor de acţiune care declanşează undele peristaltice gastrice.

Cercetările experimentale au evidenţiat că simpaticul deţine un rol trofic important la nivelul mucoasei gastrice. Regenerarea mucoasei gastrice lezate la cîinii normali se face complet în aproximativ două săptămîni, cu creşterea numărului celulelor parietale şi scăderea celor principale, în timp ce la animalele la care în prealabil s-a extirpat plexul solar, lipsind astfel stomacul de inervaţie simpatică, regenerarea mucoasei lezate se realizează aproape exclusiv cu glande mucoase asemănă-

toare celor pilorice. Aceste cercetări evidenţiază rolul important al simpaticului în procesele de diferenţiere celulară în condiţiile unei regenerări intense a mucoasei gastrice (15 a).

Participarea celorlalţi hormoni ai sistemului endocrin gastro-entero-pancreatic (în afara gastrinei) la controlul secreţiei şi motricităţii gastrice este încă insuficient elucidată, studiul acţiunilor acestor polipeptide fiind iniţiat de abia în ultimii ani. Datele recente din literatură atestă că aceşti factori, secretaţi sub influenţa directă a unor constituenţi ai conţinutului digestiv asupra celulelor secretoare şi/sau sub influenţă nervoasă, exercită influenţe variate şi complexe atît asupra secreţiei cît şi asupra motilităţii tractului digestiv (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

Fazele secreţiei gastrice

Secreţia gastrică este supusă unei reglări complexe neuro-endocrino-paracrine (14, 41). Activitatea secretorie a stomacului, redusă în perioadele interdigestive, creşte semnificativ după alimentare.

Secreţia gastrică bazală

Secreţia gastrică bazală, nestimulată, testată obişnuit după postul nocturn, prezintă mari variaţii cantitative interindividuale şi chiar la acelaşi subiect, în funcţie de bioritmul circadian (14, 27, 33). La om, secreţia bazală este normal redusă, reprezentînd în general 5—10% din valoarea secreţiei stimulate, aparent intermitentă sau periodică, perioadele de aclorhidrie temporare fiind obişnuite. Valorile secreţiei bazale variază între 0—5 mEq/h, rezultat al diverselor influenţe vegetative şi umorale, cu acţiuni stimulatoare sau inhibitoare, care se exercită permanent asupra stomacului.

Micul stomac autotransplantat subcutanat la cîine secretă intermitent în timpul inaniţiei, demonstrînd importanţa mecanismelor umorale. Vagotomia diminuează la om cu 50—60% secreţia acidă interdigestivă (14, 20, 26, 35), concomitent cu creşterea gastrinemiei bazale, constatare valabilă pentru toate tipurile de vagotomie. Antrectomia scade valorile bazale atît la om cît şi la animale (14, 27), iar vagotomia cu antrectomie suprimă complet secreţia bazală, ca urmare a înlăturării mecanismelor principale care controlează această secreţie şi anume: tonusul vagal şi eliberarea bazală de gastrină, pe de o parte, şi inhibitorii de origine intestinală, pe de altă parte. Tonusul vagal constant, avînd ca substrat eliberarea permanentă de acetilcolină, reprezintă factorul principal care menţine secreţia gastrică bazală. Corelaţia dintre secreţia bazală şi variaţiile diferitelor forme de gastrină este negativă, de aceea importanţa gastrinei în întreţinerea secreţiei gastrice interdigestive este încă în discuţie (14). Existenţa unor inhibitori intestinali de natură hormonală este presupusă, dar încă insuficient argumentată pînă în prezent. Secretina şi peptidul gastric inhibitor (GIP) inhibează în condiţii experimentale secreţia bazală, dar contribuţia lor fiziologică la menţinerea secreţiei gastrice bazale în limite normale este încă neprecizată (14, 15, 27).

Stările emoţionale influenţează secreţia bazală a stomacului la om, depresiunile fiind însoţite de paloarea mucoasei şi hiposecreţie, iar agresivitatea de hiperemia mucoasei şi hipersecreţie. Probabil că în condiţii fiziologice reflexele condiţionate deţin atît la om cît şi la animale, un

rol important în producerea secreției gastrice bazale.

Prezența unei hipersecreții bazale permanente cu aciditate crescută sugerează hipergastrinemie. Existența unui tonus vagal crescut, sugerată de unii autori drept cauză a hipersecreției interdigestive la ulceroși, rămîne controversată, deoarece nu există încă procedee de determinare directă a activității vagale *in vivo*.

Secreția gastrică postalimentară

Secreția gastrică postalimentară, declanșată încă înainte ca alimentele să fi ajuns în stomac, crește progresiv după umplerea gastrică și apoi începe să diminueze, revenind la nivelul bazal după 6—8 ore, în funcție de cantitatea și calitatea alimentelor ingerate. Pe baza cercetărilor experimentale Pavlov a împărțit perioada postalimentară a secreției gastrice, în funcție de localizarea receptorilor stimulați, în 3 faze: cefalică, gastrică și intestinală (fig. 64). Cu toate că aceste faze se suprapun parțial, descrierea fazelor secretorii gastrice și-a păstrat încă importanța.

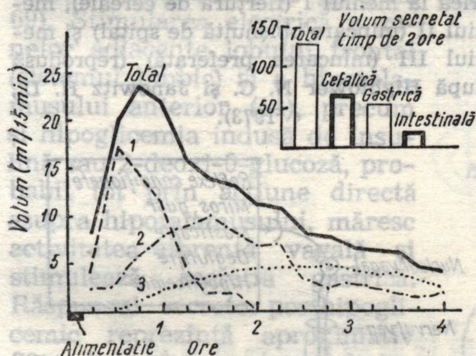


Fig. 64 — Curbele secreției gastrice la cîine după ingestia a 300 g carne. *1*) faza cefalică, *2*) faza gastrică, *3*) faza intestinală (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

Faza cefalică

Faza cefalică, predominant stimulantă, este declanșată prin mecanisme reflexe condiționate și necondiționate (faza reflex complexă), cărora li se adaugă rapid mecanismul gastrinic. Astfel, vederea sau mirosul alimentelor, precum și zgomotele legate de pregătirea mesei, iar la om discuțiile, gîndul la anumite mîncăruri apetisante sau factori mai complecși (cronologie, obiceiuri etc.), declanșează secreția gastrică prin mecanisme reflex condiționate; de altfel experimental s-au putut elabora reflexe condiționate gastrosecretorii la o serie foarte variată de excitanți indiferenți (lumină, metronom, sunetul unui clopoțel etc.), deveniți condiționali, ca urmare a coincidenței repetate cu alimentarea (27).

Excitarea receptorilor bucali de către anumite calități ale alimentelor introduse în gură, masticația și deglutiția determină de asemenea secreția gastrică, însă prin mecanisme reflexe necondiționate, deoarece persistă și după ablație corticală. Modelul experimental clasic imaginat de Pavlov este cel al „prînzului fictiv", realizat pe un cîine cu fistulă esofagiană și gastrică, la care masticația și deglutiția determină o activitate gastrosecretorie intensă, cu toate că alimentele ingerate nu ajung în stomac (fig. 65). Secreția gastrică începe la 5—10 minute după prînzul fictiv, du-



Fig. 65 — Modelul experimental al „prînzului fictiv" (Pavlov).

rează 2—3 ore (27) și este caracterizată printr-un suc cu conținut crescut de HCl și pepsină. Raportată la cantitatea totală a secreției gastrice acide, faza cefalică la cîine reprezintă o componentă majoră, răspunsul gastrosecretor după prînzul fictiv fiind

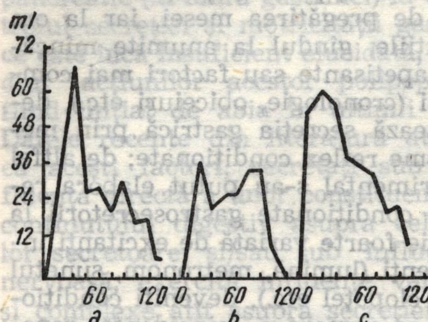


Fig. 66 — Curbele secreției gastrice la un bolnav cu esofagostomie și fistulă gastrică. a) „prînz fictiv", b) stimulare mecanică a mucoasei gastrice, c) combinarea prînzului fictiv cu stimularea mecanică a mucoasei (reprodusă după Babsky E. B. și colab., 1977).

superior celui obținut prin introducerea directă a aceluiași aliment în stomac (41) (fig. 66).

Cercetări similare au fost efectuate și pe oameni cu fistule postoperatorii esofagiene și/sau gastrice. Se menționează cazul unei paciente, cu stenoză esofagiană totală și fistulă gastrică prin care se alimenta, la care mîncărurile neapetisante (fiertura de cereale) nu provocau nici un răspuns gastrosecretor, mîncărurile preferate determinau hipersecreție gastrică, iar mîncarea obișnuită de spital provoca răspunsuri secretorii intermediare (fig. 67). Perioada da latență pînă la declanșarea secreției era sub 5 minute, iar durata hipersecreției între 13—120 minute, în funcție de alimentul ingerat.

Mecanismele gastrosecretorii din faza cefalică, predominant nervoase (posibil și endocrine), sînt declanșate de stimularea receptorilor menționați anterior și au drept cale efectoare fibre eferente ale nervilor vagi (fig. 68). Impulsuri de la nivelul scoarței cerebrale, sistemului limbic, hipotalamusului și al altor centri nervoși superiori stimulați de informațiile primite de la receptorii optici, audi-

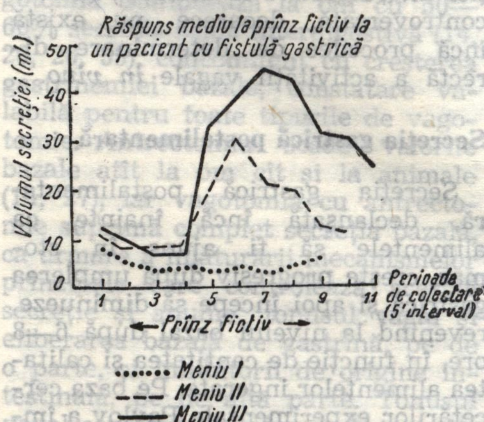


Fig. 67 — Volumul de suc gastric secretat de un pacient cu fistulă esofagiană și gastrică la meniul I (fiertură de cereale), meniul II (mîncare obișnuită de spital) și meniul III (mîncarea preferată) (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

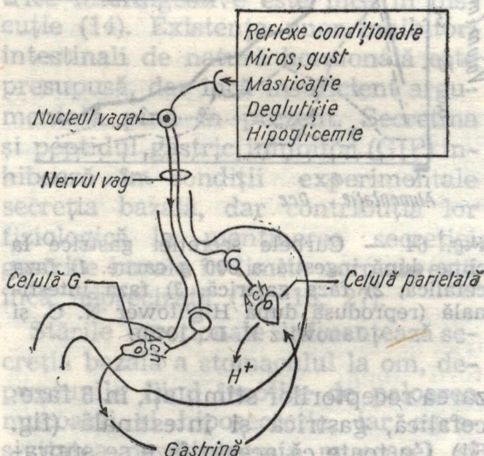


Fig. 68 — Schema mecanismelor stimulării secreției gastrice în faza cefalică (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

tivi, gustativi etc. (41), sînt transmise nucleului dorsal al vagului din bulb, de unde se descarcă impulsuri, care ajung pe cale vagală atît la celulele parietale, stimulînd secreția componentei acide a sucului gastric, cît și la celulele G din mucoasa antrală, declanșînd descărcări de gastrină (fig. 69). Stimularea electrică a zonelor adiacente lobului frontal (sistemul limbic) și a hipotalamusului anterior (14), precum și hipoglicemia indusă de insulină sau 2-deoxi-0-glucoză, probabil tot prin acțiune directă asupra hipotalamusului, măresc activitatea eferentă vagală și stimulează secreția gastrică. Răspunsul secretor posthipoglicemic reprezintă aproximativ 80% din valoarea secreției maximale obținută prin pentagastrină și este abolit prin vagotomie și atropinizare (27). Participarea gastrinei la stimularea secreției gastrice în timpul fazei cefalice este dovedită de faptul că hipoglicemia insulinică și prînzul fictiv produc secreție acidă atît la nivelul micului stomac Pavlov cu inervație vagală intactă, cît și la nivelul micului stomac Heidenhain denervat vagal

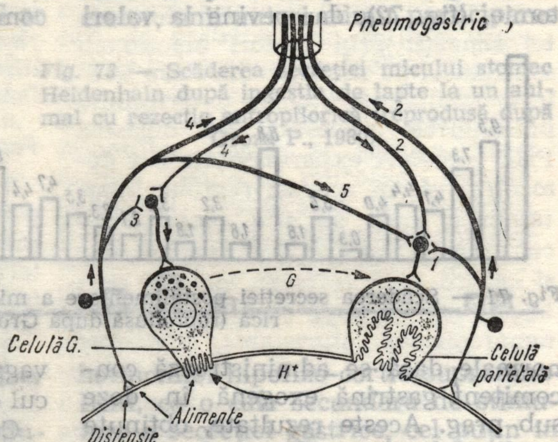


Fig. 69 — Schema inervației celulelor parietale și a celulelor G, indicînd arcurile reflexe intraparietale și vago-vagale, precum și conexiunea inversă între H+ și gastrină (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

(8) (fig. 70). Dovada directă a fost adusă de constatarea că, denervarea antrului și atropinizarea abolesc descărcarea de gastrină după stimularea vagală prin hipoglicemie insulinică.

Antrectomia diminuează semnificativ răspunsul gastrosecretor al stomacului inervat vagal la hipoglice-

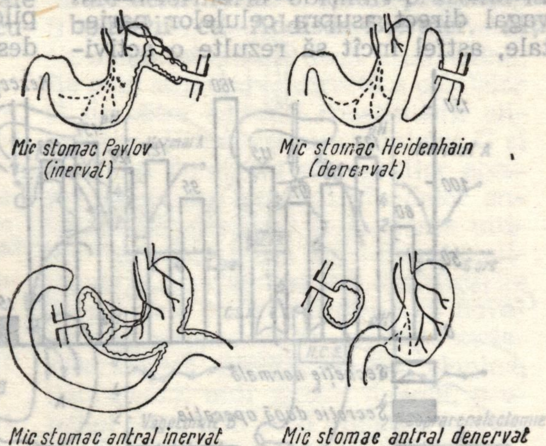


Fig. 70 — Schema modelelor experimentale utilizate pentru studiul controlului nervos și umoral al secreției gastrice (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

mia insulinică, dar nu îl suprimă (fig. 71), dovadă că secreția este produsă nu numai prin creșterea descăr-

cărilor de gastrină, dar şi prin efect direct vagal asupra celulelor parietale.

Secreţia acidă a stomacului cu inervaţie intactă ca urmare a unui prînz fictiv este mult scăzută după antrectomie, (fig. 72), dar revine la valori tante de gastrină. De aceea, scăderea secreţiei micului stomac Heidenhain denervat vagal după o alimentaţie fictivă (fig. 73), în prezenţa unei creşteri importante a gastrinemiei, a fost atribuită unor efecte inhibitoare concomitente, la care stomacul denervat

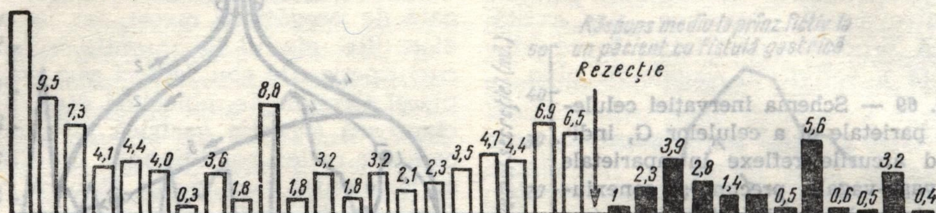


Fig. 71 — Scăderea secreţiei postalimentare a micului stomac după rezecţie antropilorică (reprodusă după Groza P., 1980).

normale dacă se administrează concomitent gastrină exogenă în doze sub prag. Aceste rezultate, obţinute la cîine, dar neconfirmate la om, au fost interpretate ca o dovadă că stimularea vagală eliberează doar cantităţi minime de gastrină, suficiente pentru a potenţa efectul stimulant vagal direct asupra celulelor parietale, astfel încît să rezulte o activi- vagal ar fi mai sensibil decît stomacul cu inervaţie intactă.

Cercetări efectuate la bolnavi cu ulcer duodenal au demonstrat că după alimentaţie fictivă creşte concentraţia serică a gastrinei şi secreţia gastrică acidă, iar rezecţia antrului piloric şi a bulbului duodenal abolesc descărcările gastrinice. Alţi autori au

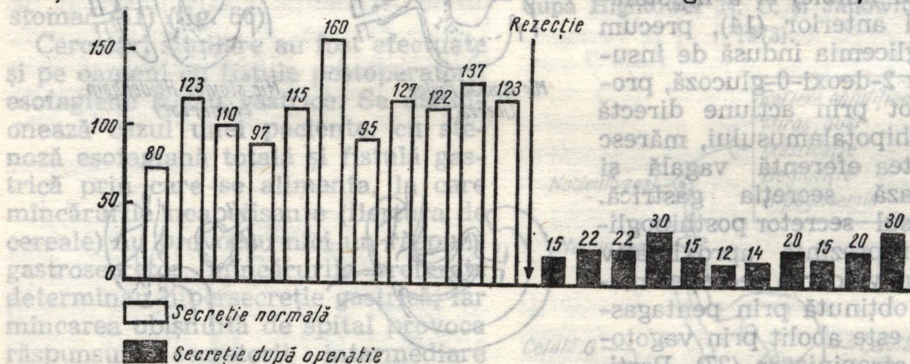


Fig. 72 — Scăderea secreţiei gastrice după prînz fictiv la un animal cu rezecţie antropilorică (reprodusă după Groza P., 1980).

tate secretorie maximă. Ulterior, prin introducerea metodelor radioimunologice de determinare a gastrinemiei, s-a demonstrat că alimentaţia fictivă şi hipoglicemia insulinică produc, atît la om cît şi la cîine, descărcări impor- constatat că eliberarea de gastrină şi secreţia gastrică acidă după alimentaţia fictivă sînt mult mai crescute la bolnavii cu ulcer duodenal comparativ cu martorii sănătoşi (30) şi, cu toate că nu s-a putut stabili nici o

corelație între amploarea secreției acide după alimentația fictivă și eliberarea de gastrină, s-a sugerat că celulele parietale ar fi mult mai sensibile la stimulii vagali sau că masa celulelor parietale și a celulelor G ar fi mult mai mare la bolnavii cu ulcer duodenal (27, 48).

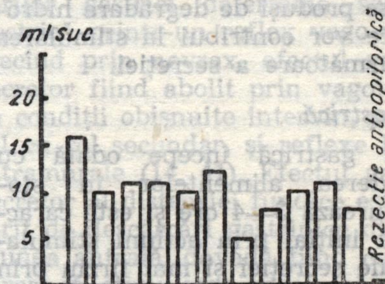


Fig. 73 — Scăderea secreției micului stomac Heidenhain după ingestia de lapte la un animal cu rezecție antropilorică (reprodusă după Groza P., 1980).

Recent s-a pus în discuție aserțiunea conform căreia eliberarea de gastrină consecutivă hipoglicemiei insulinice s-ar realiza exclusiv prin intermediul vagului. Deși unii autori au raportat creșteri semnificative ale gastrinemiei după vagotomie tronculară, alți autori nu au găsit eliberări de gastrină după hipoglicemia insulinică consecutiv denervării vagale a stomacului (27). De aceea, s-a sugerat intervenția unor mecanisme hormonale. Pe baza faptului că excitarea hipotalamusului posterior produce creșterea tardivă a secreției gastrice, răspuns neinfluențat de vagotomie dar abolit de suprarenalectomie (fig. 74), și pe constatarea că glucocorticoizii exercită un efect puternic gastrosecretor, unii autori admit participarea hormonilor hipofizo-corticosuprarenalieni, ca o cale secundară de stimulare a secreției gastrice, cel puțin în anumite condiții. Un argument în plus pentru susținerea rolului hormonilor hipofizo-corticosuprarenalieni în controlul secreției gastrice, îl constituie aclorhidria obișnuit prezentă la bolnavii cu Addison-Biermer. Alți autori consideră că după vagotomie hipoglicemia insulinică poate provoca încă descărcări gastrinice datorită catecolaminelor, fiind demonstrat că administrarea de adrenalină provoacă creșterea nivelului bazal de gastrină

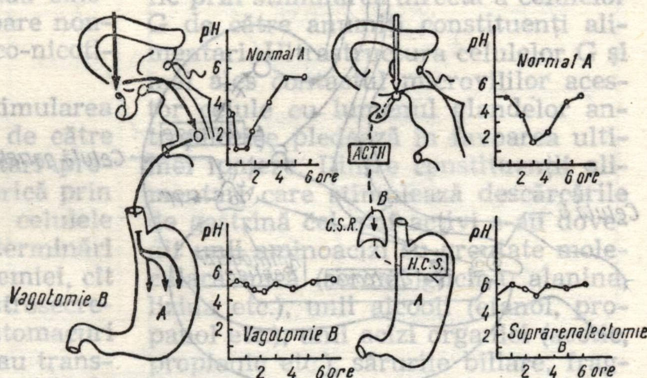


Fig. 74 — Schema mecanismelor vegetative și umorale care controlează secreția gastrică. Stînga — stimularea hipotalamusului anterior determină prompt secreția gastrică acidă care diminuează profund pH-ul (curba A), răspunsul fiind abolit prin vagotomie (curba B). Dreapta — stimularea hipotalamusului posterior determină secreția gastrică întîrziată (curba A) neinfluențată de vagotomie, dar abolită de suprarenalectomie (reprodusă după Baciu I., 1977).

şi că în feocromocitom există hipergastrinemie. Calea adrenergică de eliberare a gastrinei poate fi abolită prin β-blocante (14, 27).

Stimularea secreţiei gastrice în faza cefalică este obişnuit asociată cu senzaţie de foame, iar inhibiţia acestei senzaţii prin factori emoţionali sau factori de mediu reduce sau aboleşte stimularea vagală, determinînd prelungirea procesului de digestie. Prin cercetări experimentale s-a demostrat că, în aceeaşi regiune hipotalamică unde se află centrii care controlează ingestia de alimente, sînt şi centrii care reglează secreţia gastrică. La şobolani, cîini şi maimuţe nenarcotizate stimularea nucleilor ventromediali ai hipotalamusului, cu electrozi implantaţi cronic, determină reducerea atît a ingestiei de alimente cît şi a secreţiei gastrice acide. Aceste corelaţii dintre centrii superiori vegetativi explică inhibiţia secreţiei gastrice în timpul acţiunii unor stimuli nocivi, situaţii în care un rol probabil deţin şi catecolaminele.

Cu toate că nu are o durată prea mare şi în cadrul secreţiei postalimentare reprezintă (la cîine), probabil, doar 20—25% din total, faza cefalică are o importanţă fiziologică deosebită, deoarece alimentele ajungînd în stomac găsesc o cantitate de suc gastric cu activitate puternică clorhidro-peptică — „sucul de apetit“ — şi ca urmare vor fi supuse imediat proceselor de digestie, eliberîndu-se produşi de degradare hidrolitică ce vor contribui la stimularea fazei următoare a secreţiei.

Faza gastrică

Faza gastrică începe odată cu pătrunderea alimentelor în stomac, durează 3—4 ore şi este caracterizată iniţial prin acţiuni stimulatoare ale secreţiei şi mai tîrziu prin acţiuni inhibitoare.

Acţiunile stimulatoare sînt atît mecanice cît şi chimice şi se realizează pe cale nervoasă vagală şi prin mecanism gastrinic (fig. 75).

Distensia mecanică a stomacului, în special a regiunii fundice dar şi a antrului, de către alimentele ajunse în stomac reprezintă acţiunea stimulatoare primordială a fazei gastrice. De altfel, acelaşi efect gastrosecretor se poate obţine şi prin distensia mecanică a stomacului printr-un balon de cauciuc umflat cu aer sau cu apă, precum şi prin introducerea alimen-

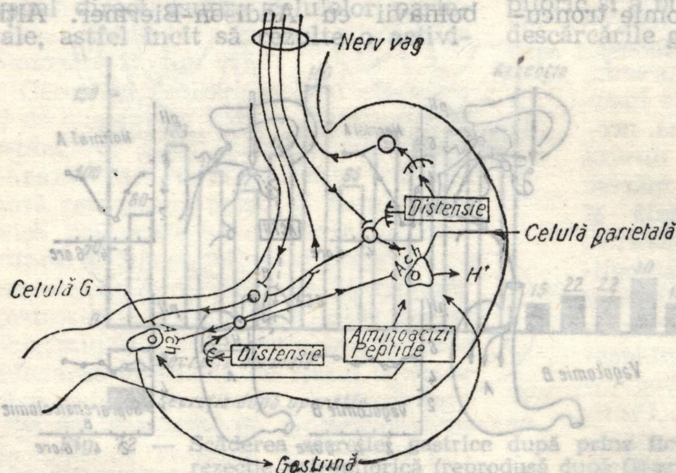


Fig. 75 — Schema mecanismelor secreţiei gastrice în faza gastrică (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

telor direct în stomac prin gastrostomie. Stimularea mecanică a mucoasei gastrice produce un flux de suc gastric bogat în HCl şi enzime, după o perioadă de latenţă de 40—50 minute la cîine şi de aproximativ 5 minute la om. Excitarea mecanoreceptorilor gastrici determină secreţie gastrică printr-un reflex vago-vagal, trecînd prin nevrax, efectul gastrosecretor fiind abolit prin vagotomie. În condiţii obişnuite intervin, probabil cu rol secundar, şi reflexe locale intramurale (14, 41). Efectul gastrosecretor al distensiei fundice este întărit de descărcări gastrinice din regiunea antrală, dovadă fiind constatarea că stimularea mecanică a regiunii fundice provoacă secreţie puternică de suc la nivelul micului stomac Pavlov cu inervaţie intactă, iar stimularea regiunii fundice denervate produce o secreţie mai tardivă şi mai scăzută la nivelul stomacului Heidenhain lipsit de inervaţie vagală. Recent s-a arătat că distensia micului stomac fundic denervat potenţează secreţia gastrică, stimulată prin histamină sau pentagastrină, efect rezistent la atropină (7), dovada existenţei unor căi gastrosecretoare noncolinergice şi/sau colinergico-nicotinice.

Distensia mecanică şi stimularea chimică a mucoasei antrale de către anumiţi constituenţi alimentari provoacă o intensă secreţie gastrică prin descărcare de gastrină din celulele G, evidenţiată atît prin determinări radioimunologice ale gastrinemiei, cît şi prin prezenţa efectului gastrosecretor la nivelul unor mici stomacuri fundice denervate complet sau transplantate. Mecanismele descărcării de gastrină prin stimulare mecanică şi/sau chimică antrală sînt nervoase (vagale) şi directe.

Denervarea vagală a antrului determină reducerea cantitativă a secreţiei gastrice şi a gastrinei descărcată după stimularea mecanică sau chimică antrală, iar anestezicele locale (xilocaina) şi ganglioplegicele (hexametoniu) abolesc descărcările de gastrină la stimuli mecanici şi chimici. Aceste constatări demonstrează că distensia şi stimularea chimică a receptorilor antrali provoacă descărcări de gastrină prin reflexe vagovagale şi intramurale. Mediatorul chimic al acestor reflexe ar fi acetilcolina, care, descărcată la nivelul terminaţiilor vagale, ar acţiona direct asupra celulelor mucoasei antrale, stimulînd descărcarea de gastrină. Această concluzie reiese din constatarea că aplicarea acetilcolinei pe mucoasa antrală produce cele mai puternice descărcări de gastrină, prezente chiar şi după anestezierea mucoasei, efect care nu este influenţat de ganglioplegice, dar este blocat de atropină.

Cercetări efectuate atît la om cît şi la cîine au arătat că atropina administrată parenteral nu inhibează descărcările de gastrină după ingestia de alimente. Această constatare poate fi explicată, fie prin intervenţia unui alt mediator chimic decît acetilcolina, fie prin stimularea directă a celulelor G de către anumiţi constituenţi alimentari. Ultrastructura celulelor G şi mai ales contactul microvililor acestor celule cu lumenul glandelor antropilorice pledează în favoarea ultimei ipoteze. Dintre constituenţii alimentari care stimulează descărcările de gastrină cei mai activi s-au dovedit unii aminoacizi cu greutate moleculară mică (serina, glicina, alanina, lizina etc.), unii alcooli (etanol, propanol etc.), unii acizi organici (acetic, propionic etc.), sărurile biliare, fragmentele polipeptidice rezultate prin acţiunea pepsinei etc. Studiul relaţiilor dintre structura chimică şi activitatea diverselor substanţe a evidenţiat că cele mai active sînt moleculele mici cu 2 sau 3 atomi de carbon şi cu o grupare terminală alcool sau carboxil.

Cu toate că atropina nu inhibează eliberarea de gastrină indusă de alimentație, dovadă că acest proces nu este exclusiv colinergic, s-a demonstrat că eliberarea de gastrină, produsă prin distensie sau prin stimuli chimici la nivelul unui mic stomac antral, este mult redusă după denervare vagală. Această constatare dovedește că nervul vag are un rol permisiv în eliberarea de gastrină după stimulii care acționează local.

Toți agenții stimulanți locali care eliberează gastrină, inclusiv acetilcolina care poate elibera gastrină în cantități suficiente pentru a produce o secreție acidă maximală de către celulele parietale, depind de pH-ul antral. Scăderea pH-ului antral sub 2 abolește în cele mai multe cazuri eliberarea de gastrină, prin acțiune directă asupra celulelor G din mucoasa antrală. Pragul inhibării descărcărilor de gastrină depinde de natura stimulului activator, fiind la pH 3 pentru aminoacizi și la pH 1,5 pentru distensie sau stimularea vagală. Inhibarea descărcărilor de gastrină sub influența acidifierii regiunii antrale reprezintă un mecanism de control prin *feedback* al secreției acide a stomacului.

În trecut s-a crezut că acțiunea inhibitoare ar fi datorată unui factor inhibitor specific eliberat din celulele mucoasei antrale. Acest factor umoral, denumit chalon antral, ar inhiba toate mecanismele care stimulează secreția gastrică. Nu s-au adus dovezi asupra existenței unui asemenea factor, de aceea este mai probabil ca acest rol să fie deținut de o substanță provenită din mucusul antral, denumită gastrona (a se vedea „Compoziția sucului gastric").

În condiții fiziologice alimentele produc descărcări gastrinice prin cel puțin 3 mecanisme:

— distensia regiunii antropilorice,

— acțiunea directă a unor constituenți alimentari,

— menținerea pH-ului deasupra nivelului prag, datorită capacității de tamponare a unor constituenți alimentari (în special proteinele) (fig. 76).

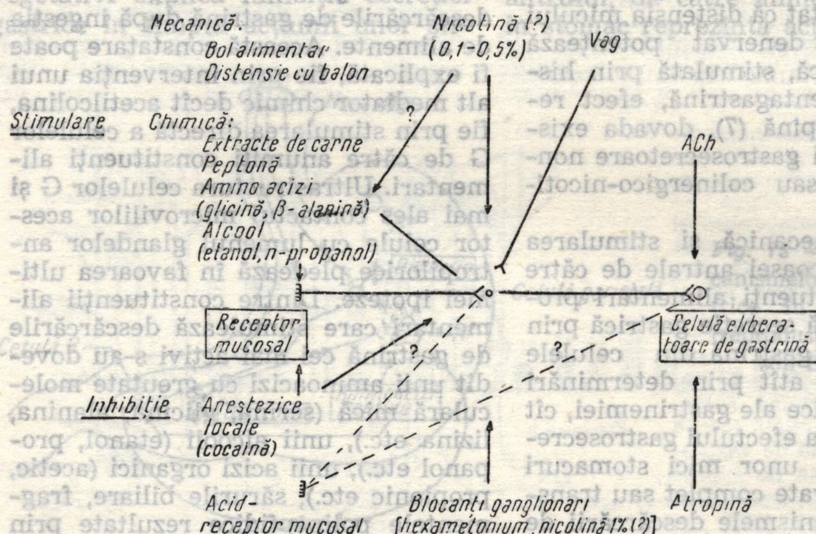


Fig. 76 — **Schema mecanismelor stimulatoare și inhibitoare ale descărcărilor de gastrină.**

Diferențierea importanței fiecăruia din aceste mecanisme este greu de făcut, deoarece ele se condiționează reciproc. Alimentația bogată în pro-

teine produce o creştere mai puternică şi mai îndelungată a gastrinemiei decît alimentaţia cu conţinut crescut de glucide sau lipide, deoarece acţionează asupra celulelor mucoasei gastrice atît prin distensie, cît şi prin stimuli chimici specifici şi prin acţiunea tampon a unor constituenţi. Pe cîini cu mic stomac antral inervat, s-a constatat că moleculele proteice mari (serumalbumina bovină), aplicate local pe mucoasa antrală, nu produc eliberare de gastrină, dacă nu are loc concomitent distensia antrului şi nu se menţine pH-ul alcalin. Adausul de pepsină proteinelor ingerate măreşte capacitatea acestora de a descărca gastrină.

Distensia antrului produce activarea descărcărilor de gastrină în funcţie de gradul distensiei şi, probabil, că reprezintă stimulul cel mai eficient pentru descărcarea postalimentară a gastrinei.

Acţiuniile inhibitoare din faza gastrică a secreţiei se exercită în faze tardive şi sînt declanşate din regiunea antropilorică. Evacuarea stomacului diminuează capacitatea de tamponare a chimului şi, ca urmare a scăderii pH-ului, începe să scadă corespunzător şi descărcările gastrinice. Nu este exclus de asemenea ca şi celulele antrale să elibereze o substanţă inhibitoare însă neidentificată (chalonă antrală sau gastronă), după cum nu se poate exclude nici intervenţia unor reflexe inhibitoare antrofundice.

Faza intestinală

Faza intestinală a secreţiei gastrice începe odată cu pătrunderea chimului acid în duoden şi comportă o intricare mai profundă de acţiuni stimulatoare şi inhibitoare decît faza precedentă (fig. 77).

Acţiunile stimulatoare sînt reprezentate de mecanisme nervoase şi mai ales de mecanisme umorale, declanşate de distensia duodenului de către chimul gastric. Intervenţia mecanismelor nervoase este demonstrată de producerea secreţiei într-un mic stomac fundic cu inervaţie intactă ca urmare a distensiei duodenale, precum şi de faptul că anestezia mucoasei intestinale şi atropinizarea abolesc secreţia gastrică din faza intestinală, iar dozele subprag de mecolină (ester colinergic) o stimulează. Dar rolul principal în această fază a secreţiei este deţinut de mecanismele umorale, dovadă fiind faptul că secreţia gastrică, consecutivă stimulării mecanice sau chimice a duodenului, are loc şi în stomacul complet denervat. În experienţe efectuate pe cîini

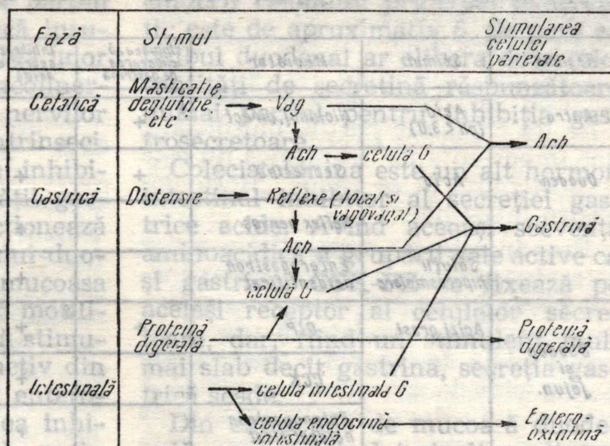


Fig. 77 — Schema mecanismelor stimulatoare ale secreţiei acide în diversele faze (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

cu mic stomac Heidenhain şi cu o ansă exclusă din duodenul distal sau jejunul proximal (ansă Thiry-Vella), distensia ansei sau perfuzia ei cu acizi, sau cu conţinut intestinal re-

coltat de la alt animal în timpul digestiei, a provocat secreția de suc gastric acid în micul stomac, dovedind importanța factorilor umorali în faza intestinală a secreției gastrice.

Prezența gastrinei în duoden și hipergastrinemia postprandială la pacienții antrectomizați (27) demonstrează că factorul umoral principal este gastrina, eliberată mai ales din porțiunile inițiale ale duodenului. Mare parte din această „gastrină intestinală" este constituită de gastrina mare (G-34. și restul de gastrina mică (G-17), raportul dintre G-34 și G-17 fiind modificat la nivelul mucoasei duodenale față de cel din mucoasa antrală (a se vedea „Gastrina").

Cercetări efectuate pe cîini au arătat că în faza intestinală a secreției gastrice, în afara gastrinei, se descarcă și alți hormoni. Astfel secreția acidă a micului stomac Heidenhain crește ca urmare a introducerii unei soluții acide direct în jejun, fără ca nivelul gastrinemiei să crească semnificativ, iar secreția micului stomac Heidenhain după alimentație este mult mai mare decît secreția maximală obținută prin administrare de gastrină exogenă. Probabil că stimulul umoral principal eliberat de mucoasa intestinală este *colecistokinina* (*CCK-PZ*), care are aceeași secvență a ultimilor 5 aminoacizi ai lanțului C-terminal ca și gastrina și stimulează ușor secreția acidă a stomacului. Dar gastrina și colecistokinina nu sînt singurii agenți umorali care stimulează secreția gastrică în faza intestinală, ci ar mai interveni și alți factori, între care: un *hormon enterooxintic*, care probabil că este distrus rapid de către ficat, deoarece anastomoza porto-cavă mărește secreția gastrică în această fază, *motilina*, un polipeptid extras din mucoasa duodenală, *bombesina*, un alt peptid extras din pielea amfibienilor, identificat imunologic și în mucoasele gastrointestinale etc.

Acțiunile inhibitoare duodenale asupra secreției acide a stomacului sînt numeroase și predominante, fiind reprezentate de factori nervoși și mai ales umorali, care inhibează concomitent atît secreția cît și motilitatea gastrică, întîrziind evacuarea stomacului (fig. 78).

Regiune	Stimul	Mediator	Inhibează eliberarea de gastrină	Inhibează secreția acidă
Antru	Acid ($pH < 3,0$)	Niciunul, direct	S +	
Duoden	Acid	Secretină	+	+
		Reflex nervos		+
	Soluții hiperosmolare	Enterogastron neidentificat		+
Duoden și jejun.	Acizi grași	GIP	+	S +
		CCK		+
		Enterogastron neidentificat		+
S = Mecanism semnificant fiziologic.				

Fig. 78 — Schema mecanismelor inhibitoare ale secreției gastrice acide (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

În 1904 Sokolov a demonstrat că acidifierea conținutului duodenal inhibează secreția gastrică postalimentară și ulterior s-a arătat, atît pe om cît și pe animale, că perfuzia cu o

soluție acidă a bulbului duodenal și, cu un efect mai redus a întregului duoden, produce inhibiția netă a secreției acide stimulată prin prînzuri de probă, prînzul fictiv, hipoglicemia insulinică, gastrină sau histamină. Grăsimile parțial emulsionate exercită de asemenea efect inhibitor asupra secreției și motricității gastrice stimulată prin histamină sau gastrină, dar, spre deosebire de acidifiere, care este activă în special în segmentele înalte ale intestinului subțire și mai ales la nivelul bulbului duodenal, grăsimile declanșează inhibiția acționînd la nivel jejunal. Soluțiile hipertone, în special glucozate, introduse în duoden inhibează de asemenea secreția gastrică acidă stimulată de gastrină sau histamină.

Acțiunea inhibitoare asupra secreției gastrice a acizilor, produșilor de digestie lipidică sau a soluțiilor hiperosmolare introduse în duoden și jejunul superior, se realizează parțial prin mecanisme nervoase încă insuficient precizate, cu participarea unor fibre vagale inhibitoare noncolinergice și nonadrenergice, a nervilor simpatici și a plexurilor intrinseci. Dar mecanismele principale inhibitoare ale secreției și motilității gastrice sînt umorale, ele funcționează și după transplantarea bulbului duodenal, iar extractele din mucoasa duodenală inhibează puternic motilitatea și secreția gastrică acidă stimulată de gastrină. Principiul activ din mucoasa duodenală, denumit enterogastron, își datorează acțiunea inhibitoare gastrosecretoare cel puțin parțial, secretinei și colecistokininei.

Acidifierea, care survine în condiții fiziologice în faza intestinală a secreției gastrice postalimentare, scade la cîine pH-ul bulbului duodenal de la 5 la 3,5 după aproximativ 30 minute și apoi, timp de 3,5 ore pH-ul se menține sub 4. Deoarece pragul de descărcare a secretinei este cuprins între 4,5 și 5,0, se admite că scăderea pH-ului bulbar determină eliberarea de secretină, care stimulează secreția pancreatică și inhibează secreția acidă a stomacului, fiind probabil una din enterogastronele eliberate prin acidifierea intestinului subțire. Efectul gastroinhibitor al secretinei este variabil la diverse specii, la om acționînd prin inhibiție competitivă, iar la cîine prin inhibiție necompetitivă. Importanța eliberării de secretină pentru inhibiția secreției gastrice indusă prin ingerare de alimente este încă în dezbatere, deoarece numai la nivelul bulbului duodenal s-ar putea realiza, în condiții obișnuite, valori de pH sub nivelul prag necesar pentru descărcarea de secretină. Valorile preprandiale ale pH-ului la nivelul bulbului duodenal variază între 2 și 6 și după ingestia de alimente ajung între 2,5 și 3,2. Gradientul de pH în interiorul bulbului duodenal este foarte mare și pH-ul sub nivelul deschiderii canalului principal pancreatic este de aproximativ 6. Se pare că bulbul duodenal ar elibera doar mici cantități de secretină răspunzătoare numai parțial pentru inhibiția gastrosecretoare.

Colecistokinina este un alt hormon intestinal inhibitor al secreției gastrice acide. Avînd aceeași secvență aminoacidică a grupării sale active ca și gastrina, CCK-PZ se fixează pe același receptor al celulelor secretoare, dar, fiind un stimulent mult mai slab decît gastrina, secreția gastrică scade.

Din extractele de mucoasă duodenală s-au mai izolat și alte polipeptide, printre care peptidul gastric inhibitor (*Gastric Inhibitory Peptide* — GIP), a cărui concentrație plasmatică crește de 5 ori după ingestia unui prînz mixt (glucide-lipide), cu un pisc precoce datorat glucidelor și un platou atribuit lipidelor. GIP produce inhibiția puternică a secreției acide și pepsinice indusă de histamină, pentagastrină și insulină, hormonul

fiind sintetizat de celule situate în mucoasa intestinului subțire proximal (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Secreția de suc gastric indusă de gastrină, histamină sau ingerarea de alimente, este inhibată și de enteroglucagon sau de glucagonul pancreatic, datorită unui mecanism de inhibiție necompetitivă a efectului gastrinei la nivelul celulelor parietale. Glucagonul reduce de asemenea eliberarea de gastrină și irigația mucoasei gastrice. Deoarece efectele inhibitoare gastrosecretoare ale glucagonului se produc la doze relativ mici, care pot fi realizate în timpul digestiei de proteine, se admite că acest hormon ar putea deține un rol fiziologic în inhibiția secreției gastrice (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Alte peptide, ca de exemplu, peptidul inhibitor vasoactiv (*Vasoactive Inhibitory Peptide* — VIP), cu activitate asemănătoare glucagonului sau serotoninei, inhibează de asemenea secreția gastrică, mai ales cea produsă de grăsimile parțial hidrolizate, dar importanța lor fiziologică nu este încă stabilită (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Faza intestinală a secreției gastrice este răspunzătoare pentru aproximativ 20% din totalul secreției gastrice postprandiale, are latență de 1—2 ore și odată declanșată durează peste 5 ore, pînă la evacuarea completă a stomacului. Revenirea progresivă a secreției gastrice la nivel bazal este urmarea intensificării activității mecanismelor inhibitoare umorale și nervoase menționate.

Reglarea motricității gastrice

Motricitatea stomacului are la bază activitatea miogenă, reglată și adaptată permanent necesităților de către mecanisme nervoase și umorale. Datorită acestor mecanisme stomacul are o activitate motorie minimă în perioadele interdigestive, iar în perioadele digestive regiunea fundică se relaxează adaptativ pentru a înmagazina hrana, iar în regiunea antropilorică este declanșat un puternic peristaltism, care are ca rezultat fragmentarea maximă a particulelor alimentare ingerate și constituirea chimului gastric. Evacuarea stomacului este rezultatul activității motorii antropilorice, adaptată adecvat la posibilitățile prelucrării intestinale a chimului prin reflexe duodeno-jejunale și hormonii sistemului endocrin difuz. Această activitate complexă vegetativă și endocrină este declanșată și apoi adaptată, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale chimului gastric, explicînd diferențele mari ale timpului de evacuare a stomacului.

Reglarea nervoasă a motricității gastrice

Reglarea nervoasă a motricității gastrice se realizează de către formațiunile nervoase intrinseci, a căror activitate este controlată de fibre vegetative parasimpatice și simpatice. Dovada importanței inervației vegetative extrinseci, în special a celei parasimpatice, pentru funcționalitatea și chiar pentru trofica formațiunilor nervoase intrinseci, sînt tulburările profunde ale motricității gastrice apărute la om după vagotomia tronculară, iar la cîine leziunile degenerative ale plexurilor Meissner și Auerbach.

Inervația intrinsecă este constituită din neuronii și fibrele amielinice intramurale, care formează cele 5 plexuri distincte anatomic, dar intim corelate între ele, plexurile mucoase și submucoase avînd funcție sensitivă și plexul mienteric funcție

predominant motorie. Prin tehnici farmacologice și histochimice s-a precizat că în structura acestor plexuri se găsesc 4 tipuri diferite de fibre nervoase (4):

— fibre colinergice stimulatoare cu mediație colinergică;

— fibre adrenergice inhibitoare cu mediație noradrenergică;

— fibre noncolinergice stimulatoare cu mediație peptidergică (?);

— fibre nonadrenergice inhibitoare cu mediație peptidergică (?) sau purinergică (?).

Plexurile intramurale au rol în producerea reflexelor locale și segmentare prin care sînt reglate și adaptate adecvat secreția și motricitatea gastrică, în funcție de calitățile fizico-chimice ale alimentelor ingerate. Cu toate că aceste plexuri sînt mult mai bine individualizate la nivelul stomacului, comparativ cu alte segmente ale tractului digestiv, caracterizarea morfofuncțională a neuronilor și fibrelor care intră în componența plexurilor intramurale este încă incompletă (2, 4, 5).

Inervația extrinsecă este realizată în special de către fibre vagale și în mai mică măsură de fibre simpatice, care fac sinapsa cu unii neuroni ai plexurilor intramurale și le coordonează activitatea. Aceste fibre vegetative, majoritatea aferente, constituie căile reflexelor digestive lungi, care au centrul în formațiuni superioare ale nevraxului. Interesant de menționat este faptul că trunchiurile vegetative care se distribuie stomacului nu au o structură omogenă din punct de vedere funcțional. Astfel, nervii pneumogastrici conțin fibre eferente colinergice, dar și fibre adrenergice și fibre noncolinergice și nonadrenergice, probabil peptidergice (9). De aceea, stimularea acestor nervi provoacă efecte contrarii și anume relaxarea fundului gastric și contracția zonei antropilorice; de asemenea stimularea fibrelor motorii simpatice, cu originea în ganglionii simpatici spinali, produce atît relaxarea cît și contracția stomacului, intensitatea stimulului electric nervos pentru producerea contracției fiind mai redusă comparativ cu aceea care determină relaxarea.

Activitatea motorie a stomacului diferă foarte mult în perioada interdigestivă față de perioadele digestive (a se vedea „Motricitatea gastrică").

În perioadele interdigestive activitatea motorie a stomacului este foarte redusă, dar mai tîrziu se produc contracții puternice („contracțiile de foame"), ca urmare a activării impulsurilor vagale, care fac musculatura gastrică mai receptivă la ritmul electric bazal. Se admite că activitatea vagală crescută este consecința scăderii ratei utilizării tisulare a glucozei. Această modificare are loc și la nivelul centrului hipotalamic al foamei, care, fiind stimulat, activează la rîndul său nucleul dorsal bulbar al vagului, consecutiv crescînd motilitatea gastrică. Această ipoteză este susținută de constatarea că glucagonul — hormon care mărește glicemia prin intensificarea glicogenolizei și a gluconeogenezei — stimulează activitatea centrului satietății și diminuează motilitatea gastrică, în timp ce insulina — hormon cu acțiune hipoglicemiantă — exercită efecte inverse asupra motilității gastrice (3, 7). Nivelul glicemic pare a avea o importanță redusă în producerea acestor contracții, diabeticii cu hiperglicemie și diferență mică a-v de glucoză avînd o motricitate gastrică normală.

În timpul alimentării are loc acomodarea tonusului părții proximale a stomacului, în special a regiunii fundice, care se relaxează progresiv, adaptîndu-se la volumul alimentelor ingerate fără modificări semnificative ale presiunii intragastrice (relaxarea receptivă). Acest proces este doar parțial pasiv, în bună parte

fiind rezultatul unui reflex vago-vagal, declanșat prin stimularea mecanoreceptorilor faringo-esofagieni și gastrici și avînd drept cale aferentă fibre vagale. Calea eferentă este constituită de fibre vagale cu mediație peptidergică, descărcînd VIP și poate și alți hormoni cu influență inhibitoare asupra tonusului musculaturii fundului gastric (2, 4, 7). De aceea, dubla vagotomie alterează capacitatea receptivă a stomacului, acesta devenind mai puțin extensibil. Alți hormoni intestinali (gastrina și CCK) stimulează de asemenea relaxarea receptivă a stomacului, mărindu-i distensibilitatea, acțiune care nu s-a precizat dacă este prezentă și în condiții fiziologice (5).

Activitatea peristaltică a stomacului, care începe după umplerea stomacului și realizează amestecul și triturarea conținutului gastric și apoi evacuarea chimului în duoden, este consecința contracțiilor peristaltice apărute pe fondul undelor lente, dependente de activitatea ritmică de depolarizare a celulelor musculare cu funcție de *pacemaker* (a se vedea „Motricitatea gastrică"). Deși activitatea electrică și peristaltică a stomacului persistă și după denervare anatomică sau farmacologică, în condiții fiziologice ea este puternic influențată de factori nervoși și hormonali. Astfel, distensia gastrică de către alimentele ingerate stimulează mecanoreceptorii intraparietali și impulsurile, ajunse pe cale vagală la bulb, măresc concomitent tonusul părții proximale a stomacului și activează secreția și motricitatea gastrică. Vagotomia bilaterală dezorganizează ritmul electric bazal, apar focare ectopice de depolarizare, undele de contracție cu amplitudini și viteze diferite se propagă în toate direcțiile (4), iar în regiunea antrală se constată scăderea frecvenței și a amplitudinii contracțiilor și chiar apariția de unde antiperistaltice. Efectele vagotomiei sînt severe în special în primele zile după operație, dar după cîteva săptămîni ritmul normal se restabilește, persistînd încă multă vreme diminuările amplitudinii medii a potențialului *pacemaker*-ului, care de la 2,2 mV (normal) scade la 1,7 mV după vagotomia supraselectivă, la 1,3 mV după vagotomia selectivă și la 0,9 mV după vagotomia tronculară (9). Vagotomia tronculară și cea selectivă determină cele mai grave tulburări ale motricității gastrice, diminuarea contractilității și stază, uneori o adevărată gastroplegie, de aceea necesită întotdeauna asocierea unei operații de drenaj (gastroenteroanastomoză, piloroplastie). În schimb, vagotomia supraselectivă, care secționează doar fibrele colinergice cu efect inhibitor, amplifică contractilitatea antrală și accelerează evacuarea gastrică (4, 7).

Simpaticul are influențe mai puțin importante asupra motricității gastrice comparativ cu parasimpaticul, care este principalul coordonator al contracțiilor gastrice. O dovadă în acest sens este constatarea că simpatectomia farmacologică sau chirurgicală nu influențează motricitatea gastrică (3). Stimularea experimentală a fibrelor motorii simpatice sau a nervilor splanhnici poate exercita efecte stimulatoare sau inhibitoare asupra motilității gastrice; efectul stimulator este abolit prin simpatectomie, iar contracțiile pot fi provocate prin izoproterenol (10). În general stimularea simpaticului reduce frecvența ritmului electric bazal și viteza de propagare a undelor lente și scade intensitatea contracțiilor musculaturii circulare a stomacului, efectul realizîndu-se prin intermediul neuronilor intramurali. În condiții fiziologice efectul mediatorilor adrenergici se exer-

cită predominant asupra irigației, iar influențele asupra activităților secretorii și motorii sînt moderate (3, 7).

Evacuarea stomacului este condiționată de proprietățile fizico-chimice ale alimentelor ingerate, care acționează prin influențarea atît a receptorilor gastrici, cît mai ales a receptorilor duodenali de către cantitatea și calitățile chimului gastric.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența a numeroși și variați receptori în mucoasa duodeno-jejunală. Acești receptori sînt specializați pentru perceperea stimulilor mecanici, chimici și fizico-chimici, excitarea lor fiind urmată de descărcarea de impulsuri aferente pe căile parasimpatice și simpatice. În funcție de efectele stimulării lor asupra evacuării gastrice, receptorii duodeno-jejunali se împart în două grupe:

— receptori cu efect accelerator, situați în mucoasa fundică și stimulați de distensia gastrică (mecanoreceptori), la rîndul lor de două categorii: unii cu activitate lentă, localizați la nivelul musculaturii gastrice și alții cu activitate rapidă, localizați în mucoasă și sensibili la variațiile pH-ului gastric (4);

— receptori cu efect inhibitor, situați la nivelul duodenului și jejunului proximal a căror existență este de mult dovedită, dar a căror caracterizare morfologică și funcțională este încă lacunară. Din acest grup se diferențiază 4 categorii de receptori:

a) Receptorii pH-sensibili sînt localizați în bulbul duodenal, unde densitatea lor este maximă, dar sînt prezenți și în restul duodenului. Activitatea lor depinde de prezența H^+, fiind particular de sensibili la HCl și mai puțin la acizii organici cu greutate moleculară mai mare. Acești receptori nu funcționează ca un simplu electrod care înregistrează diferențe de potențial, mecanismul prin care ei sesizează încărcarea acidă a bulbului duodenal fiind mult mai complex. Reflexul duodenal prin stimularea receptorilor pH-sensibili din duoden este adrenergic (2).

Corelat cu receptorii pH-sensibili este și mecanismul producerii durerii, simptom cardinal în numeroase afecțiuni gastro-duodenale. Mecanismul durerii în aceste condiții este extrem de complex. La subiectul cu mucoasă normală instilarea unui acid nu provoacă durere, chiar dacă erodează mucoasa. La bolnavii ulceroși durerea apare atunci cînd suprafața ulcerației este expusă conținutului gastric, considerîndu-se că senzația dureroasă este rezultatul expunerii terminațiilor nervoase la acid. Dar instilarea endoscopică a unei soluții de HCl pe suprafața ulcerului nu reproduce durerea caracteristică, decît la o parte din bolnavi (14). De aceea, unii autori acordă o importanță crescută în producerea durerii modificărilor inflamatorii locale (5, 7). Alți autori atribuie durerea ulceroasă contracțiilor gastrice și duodenale, deși aceste contracții nu diferă de cele prezente la subiecții martori (3). De asemenea, s-a demonstrat că și modificările circulatorii induse de contracțiile puternice pot provoca dureri. De altfel este probabil că anticolinergicele își datorează efectul antalgic mai mult reducerii contracțiilor gastrice decît diminuării secreției acide (3, 11).

b) Receptorii lipidosensibili, a căror localizare este încă necunoscută, sînt stimulați de prezența grăsimilor indiferent de structura lor, deci, atît de acizi grași cît și de grăsimi complexe (4, 7). Dar acizii grași sînt mai activi decît trigliceridele, efectul lor fiind proporțional cu lungimea lanțului de atomi de carbon.

c) Receptorii osmosensibili, situați la nivelul polului luminal al enterocitelor mucoasei duodenale, pot fi stimulați direct de osmolaritatea conținutului gastric, sau indirect prin produșii de hidroliză. Soluțiile care produc evacuarea rapidă a stomacului au osmolaritatea în jurul valorii de 250 mOsm/l (4).

d) Receptorii sensibili la proteine și aminoacizi au fost identificați recent. S-au evidențiat chiar receptori specializați pentru anumiți aminoacizi (triptofan) (2, 4).

Stimularea mecanică, chimică sau fizico-chimică a acestor receptori declanșează reflexe vegetative, unele scurte avînd centrul și căile în plexurile intramurale, altele lungi avînd căi aferente și eferente vagale și centrul în nucleul bulbar al parasimpaticului. Aceste reflexe, prin care stimularea receptorilor duodeno-jejunali determină inhibiția motilității gastrice și întîrzierea evacuării chimului, se numesc reflexe entero-gastrice. Simpatectomia nu influențează aceste reflexe, în timp ce vagotomia sau extirparea plexului solar le abolește. Importanța biologică a reflexelor entero-gastrice este evidentă, aciditatea puternică, hiper- sau hipoosmolalitatea, conținutul crescut în lipide sau aminoacizi al chimului gastric, putînd provoca tulburări ale digestiei și/sau absorbției intestinale și chiar tulburări ale homeostaziei organismului, declanșează reflexe inhibitoare constînd în scăderea tonusului părții superioare a stomacului și a activității pompei antropilorice, întăresc contracția pilorului, astfel întîrziind evacuarea chimului în duoden.

Importanța pilorului în evacuarea gastrică este diferită la diverse specii animale, din cauza diferențelor structurii anatomofuncționale și a inervației. La om sfincterul piloric nu este o structură musculară tonică, în fazele interdigestive orificiul piloric fiind deschis. La om, pisică și cîine musculatura pilorică circulară se relaxează ca urmare a stimulării electrice, în timp ce musculatura antrală se contractă. La cîine histamina și substanța P au efect stimulator asupra sfincterului piloric, în timp ce adrenalina, noradrenalina, prostaglandinele E_1 și E_2 și bradikinina nu au nici un efect. Concentrațiile mari de acetilcolină produc relaxarea pilorului, efect rezistent la atropină și la α- și β-blocanți, de aceea este atribuit mediației noncolinergice și nonadrenergice. Identificarea imunohistochimică a fibrelor nervoase cu mediație peptidergică (VIP, GIP, encefaline, somatostatină, gastrină etc.) indică posibilitatea unei inhibiții peptidergice (2, 5).

Reglarea endocrină a motilității gastrice

Reglarea endocrină a motilității gastrice a fost postulată încă de multă vreme, pe baza faptului că micul stomac denervat (Heidenhain) prezintă în timpul perioadelor interdigestive contracții simultane cu cele ale marelui stomac, contracții inhibate prin alimentare și administrare de pentagastrină. Cercetările recente au precizat că unii hormoni și candidați de hormoni, secretați de către celulele sistemului endocrin difuz din mucoasa tractului digestiv, exercită influențe importante asupra motricității gastrice.

Gastrina

Gastrina mărește frecvența undelor lente gastrice și a potențialelor de acțiune, stimulînd cantracțiile stomacului gol și diminuînd tonusul

fundic. La cîine, gastrina produce încetinirea evacuării gastrice, aceasta fiind probabil și la om una dintre acțiunile fiziologice ale hormonului (2). Gastrina, eliberată prin mecanisme colinergice (10, 13), acționează asupra musculaturii netede antrale prin intermediul unui receptor, diferit de cel colinergic-muscarinic și de receptorul secretinic, dar probabil comun cu cel colecistokininic. Pentagastrina inhibează contracțiile declanșate de motilină (10). Perfuzia de pentagastrină la om încetinește evacuarea gastrică, iar instilarea în stomac de bicarbonat nu modifică acest efect, demonstrînd că efectele motorii și secretorii sînt independente.

Colecistokinina

Colecistokinina inhibează de asemenea evacuarea gastrică (2, 10), relaxînd stomacul proximal și contractînd pilorul, la unele animale (cobai) efectul inhibitor al CCK fiind chiar mai puternic decît cel al gastrinei. Efectul motor antral este blocat de atropină, dar nu și cel asupra corpului gastric. Administrate simultan, gastrina se comportă ca un antagonist parțial al CCK, ambii hormoni acționînd asupra unui receptor comun. Distensia gastrică amplifică efectul motor al CCK asupra micilor stomacuri antrale și fundice. Mepiramina, un blocant al receptorilor H_1, inhibează răspunsul motor al gastrinei și CCK, demonstrînd că în motilitatea gastrică sînt implicați și receptorii H_1 (10).

Secretina

Secretina diminuează motilitatea antrală, contractă pilorul și încetinește evacuarea gastrică (6, 10). Pe stomacul de cîine izolat și perfuzat secretina nu modifică activitatea electrică bazală, dar inhibează apariția potențialelor de acțiune. Secretina este eliberată sub influența chimului acid asupra receptorilor bulbari, dar nivelul circulant mult inferior dozelor care produc efectele menționate și timpul de înjumătățire foarte scurt, fac pe mulți autori să considere efectele hormonului doar farmacologice și nu fiziologice (6).

Somatostatina

Somatostatina administrată în perfuzie la cîini, inhibează activitatea motorie antrală și mărește tonusul piloric (10). La om distensia gastrică provoacă augmentarea motilității fără modificarea gastrinemiei, iar perfuzia de somatostatină inhibează motilitatea declanșată de distensie și întîrzie evacuarea gastrică (1, 10).

Peptidul intestinal vasoactiv

Peptidul intestinal vasoactiv (VIP) inhibează de asemenea evacuarea gastrică și probabil că intervine în medierea relaxării receptive în timpul umplerii stomacului, deoarece în cursul acestei faze s-a constatat creșterea concentrației sale în sîngele venos care drenează stomacul (5). Identificarea hormonului la nivelul fibrelor nervoase gastrice confirmă ipoteza transmiterii peptidergice în reglarea motilității gastrice (5, 10).

Glucagonul

Glucagonul inhibează de asemenea evacuarea stomacului, dar acest efect este farmacodinamic și nu fiziologic (2).

Motilina

Motilina sintetică augmentează semnificativ la cîine frecvența potențialelor de acțiune gastrice, efect suprimat de secretină și GIP; de asemenea la cîine motilina declanșează contracții interdigestive, dar nu este activă în perioada postprandială. Atît la om cît și la cîine motilina se eliberează ca urmare a acidifierii bulbului duodenal și este inhibată de somatostatină (12). Efectele motilinei necesită prezența unui tonus vagal, de aceea vagotomia scade efectele gastrice ale hormonului. Motilina naturală, administrată la om în doze fiziologice, accentuează evacuarea gastrică fără a modifica nivelul altor hormoni gastro-intestinali.

Complexitatea mecanismelor de descărcare a hormonilor gastro-intestinali în cursul digestiei, care de abia de curînd a început a fi descifrată, și mai ales numeroasele lacune ale cunoștințelor actuale asupra sistemului endocrin difuz, fac deosebit de dificilă stabilirea contribuției acestor hormoni la reglarea motilității gastrice și a altor funcții digestive.

Corelația funcțională dintre secreția și evacuarea gastrică

Secreția și motilitatea sînt funcții gastrice intim corelate, corelațiile fiind însă diferite în faza interdigestivă și în perioada postprandială.

În timpul fazei interdigestive, secreția gastrică este condiționată de ritmul circadian endogen — întreținut prin mecanisme necunoscute — și de așa-numitele cicluri secretorii și motorii, care apar periodic la interval de 1—2 ore și se manifestă prin creșterea simultană a activității motorii, asociată cu creșterea secreției gastrice, pancreatice și biliare (8). În cursul acestei activități, secreția gastrică și evacuarea gastrică sînt astfel integrate, încît volumul intragastric rămîne constant în jurul valorilor de 10—30 ml, bineînțeles cu largi variații individuale considerate fiziologice.

Ingestia alimentelor întrerupe această cinetică a echilibrului, momentul inițiator fiind creșterea volumului intragastric, constituit din volumul alimentar la care se adaugă apoi secreția gastrică crescută datorită stimulării alimentare. În timpul perioadei postprandiale, volumul secreției gastrice ajunge la un litru după 1—2 ore și apoi scade. Scăderea volumului gastric începe la o oră după alimentație, cînd fracția evacuată depășește rata secreției acide, scăderea marcată inițial se reduce pe parcurs, deoarece contactul componenților alimentari cu mucoasa duodenală declanșează mecanismele inhibitorii ale evacuării (reflexele entero-gastrice).

Componenții unui regim normal se separă în 3 faze: lichide, grăsimi și solide, fiecare fază evacuîndu-se diferit. Componenta apoasă se evacuează rapid, dar este înlocuită de volumul secretor gastric; lichidele hiperosmolare se evacuează mai lent. Faza lipidică tinde să se separe de faza apoasă în mod fizic, proces favorizat și de poziția corpului în perioada postprandială. Evacuarea lipidelor, prin stimularea receptorilor duodenali, reprezintă un factor major în reglarea motilității stomacului. Faza solidă, heterogenă morfologic și chimic, se evacuează cel mai lent. Contracțiile antrale tind să fracționeze particulele solide mari, care sînt retropulsate în corpul gastric pînă la dezagregarea și suspendarea lor în faza lichidă, formă sub care vor fi evacuate. În

acest timp, solidele vor veni în contact repetat cu secreția acidopeptică, o parte a secreției acide fiind tamponată prin componenții alimentari.

Datorită acestor interacțiuni dinamice activitatea secretorie și motorie a stomacului, determinarea simplă *in vivo* a secreției acide bazale și stimulate, sau determinarea *in vitro* a capacității de tamponare a alimentelor oferă doar indicii vag orientative asupra încărcării acide a bulbului, factor ce pare să dețină un rol central în patogenia ulcerului duodenal (8).

Bibliografie selectivă

1. CHEY W. I. — Gastrointestinal Hormones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology" (sub red. *Gitnick G. L.*), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 200—234.
2. COOKE A. R., CHRISTENSEN J. — Motor Functions of the Stomach, In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), ed. a II-a W. B. Saunders Comp., 1978, p. 629—640.
3. DAVENPORT H. W. — Physiology of Digestive Tract, Year Book medical Publishers, Chicago, 1977.
4. GALMICHE J. P., MIGNON N., BONFILS S. — La motricité digestive, Encyclopédie Medico-Chirurgicale, 1978, 9 000 *A*/10, 1—14.
5. GROSSMAN M. I., BRAZIER M. A. B., LECHAGO J. — Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System, Academic Press Inc., New York, 1981.
6. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 609—632.
7. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Verlag Gerhardt Witzstrock, Baden-Baden, 1976.
8. MALAGELADA J. R., LARACH J. R. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, *15*, *suppl.* 63, 115—131.
9. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie Humaine, Simep Edit., 1976.
10. ROZE C. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1980, 4, 600—615.
11. WALLAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *114*, *suppl.* 55, 84—95.
12. WALSH J., TOMPKINS R. K., TAYLOR I. L., LECHAGO J., HANSKY J. — *Ann. intern. Med.*, 1979, *90*, 5, 817—828.
13. WALSH J., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.
14. WEITHOFER G., LANGBEIN G., LUBKE H., BLOCH R. — *Z. Gastroent.*, 1981, *19*, 5, 237—241.

Principalii agenți umorali care reglează secreția și motilitatea gastrică

În continuare vor fi prezentate date asupra structurii, sintezei și acțiunilor principalilor agenți biochimici prin care sistemele de reglare controlează secreția și motilitatea gastrică și anume: *acetilcolina*, mediatorul chimic al parasimpaticului (sistemul principal de reglare a activităților gastrice), *gastrina*, hormon secretat de celule specifice ale sistemului endocrin gastro-intestinal, cu acțiuni fundamentale gastrosecretoare, motorii și trofice, *histamina*, amină biogenă, sintetizată în peretele gastric sub acțiunea acetilcolinei și gastrinei și care, la rîndul ei, stimulează puternic secreția gastrică, acționînd probabil prin intermedmidul *prostaglandinelor* — hormoni locali cu rol de modulatori ai acțiunii mediatorilor chimici și ai hormonilor asupra secreției și motilității gastrice.

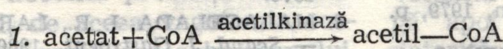
Acetilcolina

Sistemul parasimpatic deține rolul principal în reglarea activității secretorii și motorii a stomacului. De la cercetările clasice ale lui I. P. Pavlov (26) care, studiind mecanis-

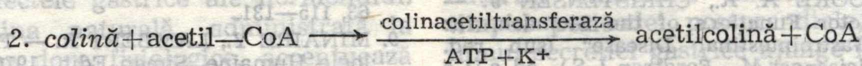
mele reglării secreției gastrice, a demonstrat participarea parasimpaticului în toate cele 3 faze ale secreției gastrice postalimentare, s-au acumulat numeroase date clinice și experimentale privind rolul și importanța mediației colinergice în reglarea funcțiilor stomacului, iar cercetările farmacologice recente au adus numeroase contribuții importante pentru mai buna înțelegere a mecanismului de acțiune la nivel celular al mediatorului chimic al sistemului colinergic — acetilcolina.

du-se în mod permanent, dar cu o rată diferențiată, la nivelul diferitelor structuri nervoase. În lanțurile neuronale complexe ale S.N.C., neuronii colinergici sînt intercalați cu neuroni noncolinergici, realizîndu-se modalități chimice complexe de transmitere a influxului nervos.

La nivelul plexului mienteric, al ganglionilor vegetativi parasimpatici și al formațiunilor terminale are loc în mod continuu biosinteza acetilcolinei, printr-un proces enzimatic în două etape:



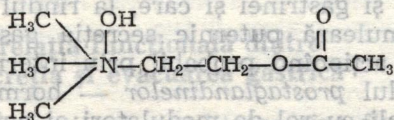
1. acetat + CoA $\xrightarrow{\text{acetilkinază}}$ acetil—CoA



2. *colină* + acetil—CoA ⟶ $\xrightarrow[\text{ATP}+\text{K}^+]{\text{colinacetiltransferază}}$ acetilcolină + CoA

Biosinteza și degradarea acetilcolinei

Acetilcolina, mediatorul care transferă impulsul nervos de la neuronul preganglionar la cel postganglionar, se eliberează la nivelul mucoasei gastrice din terminațiile postganglionare în vecinătatea celulelor efectoare, secretorii și motorii. Din punct de vedere chimic, acetilcolina este esterul colinei cu acidul acetic, avînd următoarea formulă chimică:



$$(H_3C)_3N(OH)—CH_2—CH_2—O—C(=O)—CH_3$$

Cunoscută încă din secolul trecut, acetilcolina a fost sintetizată în 1867 de Hunt (24). Legăturile acetilcolinei cu sistemul nervos au fost presupuse de Dale in 1914, iar Loewi în 1921 a demonstrat eliberarea unei „substanțe vagale" în urma stimulării nervoase, care ulterior s-a dovedit că este acetilcolina. Acetilcolina este mediatorul cel mai răspîndit în sistemul nervos, sintetizîndu-se ...

Colinacetiltransferaza este o enzimă sintetizată la nivelul corpului neuronului și transportată apoi de-a lungul axonului în vecinătatea veziculelor sinaptice (4). Sinteza enzimatică a acetilcolinei este dependentă de prezența ATP și a K^+.

O mică parte a acetilcolinei se află dizolvată în axoplasmă, cea mai mare parte este stocată însă în veziculele din formațiunea terminală, de unde se eliberează sub efectul influxului nervos și pătrunde în spațiul sinaptic, exercitîndu-și efectul asupra membranei postsinaptice, respectiv, asupra membranei celulelor efectoare. Din rezervele veziculare de acetilcolină, 15% reprezintă partea stabilă și 85% stocul de eliberare. După eliberarea rezervelor, resinteza acetilcolinei este rapidă, astfel încît debitul de mediator într-o oră poate fi de 5—6 ori mai mare decît rezerva inițială stocată în veziculele sinaptice. Eliberarea acetilcolinei se face sub influența potențialului de acțiune care, ajuns la nivelul formațiunii terminale, produce depolarizarea membranei presinaptice, cu influxul consecutiv al

ionilor de calciu, urmat de degranularea veziculelor și eliberarea acetilcolinei în spațiul sinaptic.

Acetilcolina își exercită efectul postsinaptic prin legarea de receptori specifici, după care este degradată instantaneu sub acțiunea colinesterazei — un sistem enzimatic heterogen de esteraze. S-a evidențiat o colinesterază adevărată, prezentă în concentrații mari la nivelul spațiului sinaptic, care hidrolizează rapid acetilcolina și mai lent analogii acesteia (butirilcolina), prezentînd o afinitate mai mare față de mediatorul fiziologic. Colinesteraza adevărată se găsește în concentrații mari la nivelul substanței cenușii și în eritrocite. Pseudocolinesteraza, în schimb, se găsește mai mult în substanța albă și în plasmă și hidrolizează mai rapid analogii decît acetilcolina. Colina formată din hidroliza acetilcolinei este recaptată de terminațiile nervoase și utilizată pentru sinteza *de novo* a mediatorului (24). În urma eliberării acetilcolinei, la nivelul sinapsei se realizează o concentrație de 10^{-7}—10^{-8} M, care reprezintă concentrația fiziologică eficientă a mediatorului (24).

Acțiunile fiziologice și farmacologice ale acetilcolinei

Acetilcolina exercită efecte multiple asupra tuturor organelor care dispun de inervație colinergică, aceste efecte corespunzînd celor produse de excitarea sistemului nervos parasimpatic. Acetilcolina este mediatorul colinergic în S.N.C., neuronul motor periferic, toți neuronii preganglionari, neuronii parasimpatici postganglionari, inclusiv cei ai sistemului intrinsec mienteric și se pare că este implicată și în transmiterea neurohormonală și adrenergică (4, 28). Participarea acetilcolinei în diferite procese ce au loc în alte țesuturi în afară celui nervos este neclară, deși ea, împreună cu enzimele care o sintetizează și o distrug, sînt prezente nu numai la nivelul structurilor nervoase (4).

Studiile farmacologice au demonstrat că unele efecte ale acetilcolinei pot fi reproduse de nicotină, iar altele de muscarină, motiv pentru care aceste efecte au fost denumite nicotinice, respectiv, muscarinice (23, 24).

Efecte nicotinice	Efecte muscarinice
Fibrilație musculară	Creșterea secreției salivare
Convulsii tonico-clonice	Hipermotilitate digestivă, crampe, diaree
Diminuarea forței musculare, pareze	Bronhospasm, hipersecreție bronșică
Agitație psihomotorie	Mioză
Confuzie, ataxie, comă	Transpirații profuze
	Bradicardie, bloc A—V, insuficiență cardiacă.

Importanța farmacologică și terapeutică a acetilcolinei este minoră datorită degradării rapide. De aceea au fost sintetizați o serie de derivați sintetici (analogi structurali), care reproduc efectele acetilcolinei, dar nu sînt inactivați de către colinesteraze. Dintre aceste substanțe menționăm: acetil-β-metilcolina (Metacolina), butirilcolina, carbamilcolina și carbamil-β-metilcolina (Betanechol), utilizate pentru stimularea musculaturii striate în miastenia gravă, reducerea tensiunii intraoculare în glaucom. Betanecholul și carbacholul sînt folosiți pentru stimularea secreției gastrice (23, 24, 14, 15). Din punct de vedere clinic, două categorii de substanțe au mare importanță: inhibitorii colinesterazici și anticolinergicele.

Inhibitorii colinesterazici sînt substanțe organofosforice, larg utilizate în industrie și în agricultură (insec-

to-fungicidele). Efectul lor comun este blocarea efectului colinesterazei, avînd ca urmare lipsa degradării acetilcolinei la nivelul spațiului sinaptic și intensificarea efectului ei asupra structurilor postsinaptice. Blocarea enzimatică produsă prin aceste substanțe este ireversibilă, pentru reluarea funcției enzimatice fiind necesară resinteza colinesterazei. Tratamentul intoxicației cu aceste substanțe constă în administrarea dozelor masive de antagoniști ai receptorilor colinergici muscarinici și nicotinici, care se leagă preferențial de acești receptori, astfel încît acetilcolina nu-și mai poate exercita efectele.

Anticolinergicele acționează ca antagoniști ai receptorilor acetilcolinici la nivelul structurilor celulare efectoare (46) și sînt fie derivați terțiari de amoniu, cu activitate antimuscarinică — prototipul fiind atropina —, fie derivați cuaternari de amoniu, cu efect mixt, antimuscarinic și antinicotinic; majoritatea anticolinergicelor sintetice utilizate în practică aparțin acestei clase. Sensibilitatea diferitelor țesuturi la acetilcolină fiind variabilă — datorită populației heterogene de receptori —, efectele acestor anticolinergice sînt de asemenea variabile. Utilizarea acestor droguri în practica clinică urmărește scăderea secreției gastrice acide. În ultimii ani s-au depus eforturi considerabile pentru sinteza unor agenți cu efect selectiv inhibitor gastrosecretor. Un prim reprezentant farmacologic din acest grup este pirenzepina (Gastrozepin), utilizat în tratamentul ulcerelor gastro-duodenale (16, 19, 36, 46).

Acetilcolina și funcțiile gastrice

1. Eliberarea acetilcolinei la nivel gastric. Din descrierea schematică a structurii sistemului intrinsec mienteric (a se vedea „Anatomia funcțională a stomacului“) reiese că formațiunile terminale parasimpatice ajung în vecinătatea celulelor efectoare ale mucoasei gastrice secretorii și ale celulelor musculare. Inervația parasimpatică a tubului digestiv influențează multiple activități, dintre care cele exercitate asupra stomacului sînt printre cele mai exprimate și mai bine studiate. Influențele sistemului colinergic asupra funcției pancreatice biliare și intestinale sînt mai discrete, dovadă fiind și faptul că vagotomia produce doar tulburări funcționale modeste în segmentele situate caudal de stomac.

Acetilcolina se eliberează, în condiții fiziologice, prin mecanisme reflexe, iar în condiții experimentale, prin stimularea centrului vagal bulbar prin hipoglicemia insulinică (sau produsă prin administrare de tolbutamid sau 2-deoxiglucoză) (14, 15, 27).

Eliberarea de acetilcolină din formațiunea parasimpatică terminală în vecinătatea celulelor efectoare se poate produce prin următoarele mecanisme:

a) Distensia gastrică determină, prin stimularea unor receptori specializați pentru transmiterea informațiilor mecanice, eliberarea acetilcolinei, atît prin reflexe scurte intramurale, cît și prin reflexe lungi vago-vagale. În acest caz, receptorul de distensie transmite impulsul nervos prin fibrele aferente vagale centrului bulbar, care, pe cale descendentă, eferentă, transmite influxul stimulator neuronului postganglionar, ale cărui formațiuni terminale se distribuie celulelor parietale. Acest reflex, realizîndu-se pe căi vagale și avînd centrul în nucleul dorsal bulbar al nervului (reflex vagovagal), poate fi blocat prin atropină. Reflexul operează în timpul fazei

gastrice cînd bolul alimentar stimulează mecanic receptorii de distensie. Experimental, se poate demonstra creşterea secreţiei acide după distensie gastrică (cu balon, sau prin introducerea unui lichid inert din punct de vedere secretor, de exemplu apă), creşterea secreţiei fiind proporţională cu gradul distensiei (14, 27).

b) Reflexele lungi, iniţiate în faza cefalică a secreţiei (gust, miros, deglutiţie etc.), produc eliberarea de acetilcolină, avînd de asemenea drept cale eferentă vagală neuronul intramural postganglionar. Acest reflex poate fi abolit prin atropină sau vagotomie.

c) Eliberarea acetilcolinei nu este în exclusivitate consecinţa stimulilor vagali, dovadă fiind menţinerea eliberării de acetilcolină din mucoasa gastrică după secţionarea nervilor vagi, care nu afectează nici activitatea colinesterazei şi nici a colinacetiltransferazei din mucoasa gastrică (44). Această constatare demonstrează că participarea nervului vag la transmiterea colinergică este doar parţială, sistemul intrinsec mienteric dispunînd de căi proprii de transmitere colinergică independente de vag. De altfel şi trunchiul nervului vag conţine fibre cu transmitere peptidergică, iar la nivelul plexului mienteric se pare că neuronii cu transmitere colinergică sînt intercalaţi cu cei cu transmitere peptidergică, cu efect stimulator sau inhibitor. Lista candidaţilor de mediatori noncolinergici şi nonadrenergici include: ATP-ul (transmitere purinergică), substanţa P, VIP (transmitere peptidergică), prostaglandinele, aminoacizi (glicina, acidul L-glutamic, acidul L-aspartic), histamina (13, 44). Implicaţiile acestora în eliberarea endogenă a acetilcolinei sînt necunoscute, prezenţa lor însă la nivelul neuronilor plexului mienteric şi a elementelor endocrine este dovedită prin studii imunohistochimice.

Eliberarea de acetilcolină poate fi reprodusă experimental prin hipoglicemia insulinică, ce reprezintă un stimul eficient al centrului vagal bulbar. Insulina produce o stimulare dependentă de doză a secreţiei gastrice acide, care atinge valori maximale la doze de 0,2 U/kg corp (14, 18, 35, 47), doză după care glicemia scade la valori sub 40—50 mg/100 ml. Secreţia astfel stimulată nu este însă în exclusivitate colinergică, întrucît în cursul hipoglicemiei se eliberează şi catecolamine şi gastrină, care influenţează de asemenea răspunsul secretor acid (14, 27, 35). Unii autori utilizează pentru producerea hipoglicemiei tolbutamida, sau 2-deoxiglucoza, care intră în competiţie cu glucoza la nivelul celulei nervoase, fiind metabolizată preferenţial. Din cauza efectelor secundare cardiace şi hepatice 2-deoxiglucoza nu poate fi folosită în clinică (18, 39); de asemenea stimularea secreţiei gastrice acide prin administrarea de substanţe colinomimetice (Carbachol, Betanechol) poate fi produsă doar la animale, deoarece efectele secundare ale dozelor eficiente fiziologic nu permit utilizarea lor la om (14). Efectul acestor analogi faţă de mediatorul original este moderat, reprezentînd 30—40% din secreţia maximală stimulată cu histamină sau pentagastrină (27).

2. **Efectul acetilcolinei asupra secreţiei gastrice acide.** Acetilcolina eliberată la nivelul celulelor efectoare îşi exercită efectul asupra secreţiei gastrice prin 3 mecanisme: (14, 27) (fig. 79).

a) Stimularea directă a celulelor parietale reprezintă principalul efect al acetilcolinei, efect ce se desfăşoară după tiparul unei interacţiuni

de tip mediator-receptor. Acest efect se confundă cu însuși mecanismul intim al acetilcolinei, care se leagă de receptorii muscarinici ai celulelor parietale, declanșînd o serie de procese biochimice intracelulare (care vor fi descrise la sfîrșitul capitolului), a căror expresie va fi creșterea secreției de H^+. Contribuția acetilcolinei la stimularea secreției gastrice acide este dificil de apreciat la nivelul mucoasei intacte, întrucît în condiții fiziologice celulele parietale sînt în permanență expuse interacțiunilor dintre secretagogi (14, 15, 27, 41). Administrarea analogilor stabili ai acetilcolinei (Betanechol, Carbachol), produce stimularea modestă a secreției stomacului normal inervat, reprezentînd doar 30—40% din secreția maximală (27). Asocierea cu alți secretagogi (histamină, pentagastrină) declanșează însă un răspuns secretor maximal, ceea ce confirmă *in vivo* existența interacțiunilor dintre secretagogi (41). Aceste date au fost confirmate recent prin utilizarea celulelor parietale izolate (40, 41).

b) Eliberarea colinergică a gastrinei și histaminei (fig. 80) a fost demonstrată atît prin studii efectuate pe animale de experiență, cît și prin determinări radioimunologice ale variațiilor gastrinemiei în cursul fazelor secreției gastrice acide. Astfel, la cîine, perfuzia antrului cu doze succesive de acetilcolină (15—500 μg/ml) duce la creșterea, dependentă de doză, a secreției acide în micul stomac Heidenhain, secreție ce reprezintă 20% din secreția maximală (27). Prînzul fictiv și hipoglicemia insulinică determină la cîine creșterea gastrinemiei, demonstrînd eliberarea colinergică a gastrinei. La om, prînzul fictiv (prin

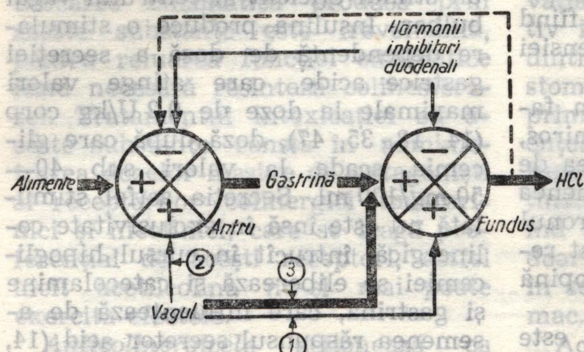


Fig. 79 — Reprezentare schematică a mecanismelor prin care acționează acetilcolina asupra secreției gastrice acide. *1)* stimularea directă a celulelor parietale fundice, *2)* stimularea secreției de gastrină și *3)* sensibilizarea celulelor parietale la secretagogi.

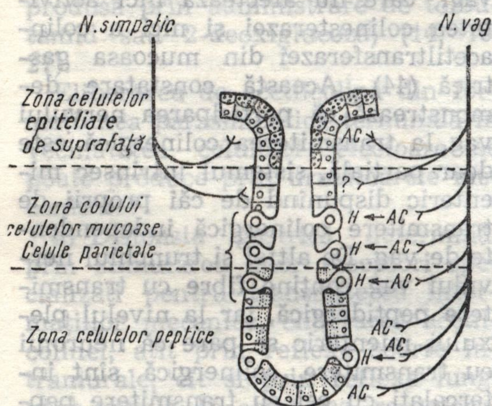


Fig. 80 — Reprezentare schematică a inervației celulelor glandelor gastrice. AC — acetilcolina descărcată de terminațiile colinergice acționează direct asupra celulelor principale, H←AC — acetilcolina care influențează celulele parietale prin sinteza și eliberarea de histamină (reprodusă după Babsky E. B. și colab., 1977).

masticația unui aliment neurmată de deglutiție) duce la creșterea moderată, dar semnificativă a gastrinei, alături de creșterea secreției gastrice acide (48). Aceste efecte, atît la cîine, cît și la om, pot fi blocate de atropină (27, 48). Nicotina și blocanții ganglionari de tipul hexametoniului nu elimină efectul direct al acetilcolinei. Excitarea vagului induce însă eliberarea gastrinei și prin mecanisme noncolinergice, fapt demonstrat prin creșterea eliberării postalimentare de gastrină la cîine după dozele mici de atropină (48). Atropina blochează probabil fibrele colinergice inhibitoare, dar nu și fibrele noncolinergice stimulatoare asupra descărcării de gastrină, prin mediație probabil peptidergică (bombesina?) (44, 48).

Gastrinemia crește semnificativ după toate formele de vagotomie (14, 27, 48), ca urmare atît a înlăturării fibrelor colinergice inhibitoare cît și a lipsei inhibiției eliberării de gastrină prin scăderea secreției gastrice acide. Detaliile asupra acestor mecanisme sînt prezentate în capitolul fiziologiei gastrinei.

Rolul acetilcolinei în eliberarea histaminei este controversat. Încercările de a determina eliberarea histaminei după administrarea acetilcolinei au rămas fără succes pînă nu demult; recent, s-a reușit evidențierea la șobolan a eliberării de histamină din mastocitele peritoneale, efect ce desigur nu poate fi transpus la nivelul elementelor histaminoformatoare din mucoasa gastrică (10).

c) Creșterea sensibilității celulelor parietale la secretagogi este un alt mecanism prin care acetilcolina stimulează secreția gastrică. Nici un secretagog al celulelor parietale nu acționează independent, ci prin interacțiune cu ceilalți stimulatori ai secreției gastrice acide. Acest lucru este sugerat de lipsa de specificitate a inhibitorilor secreției acide: cimetidina și atropina, deși farmacologic sînt inhibitori specifici ai receptorilor histaminici, respectiv, acetilcolinici, inhibează *in vivo* nu numai secreția posthistaminică sau colinergică, ci și pe cea gastrinică. Interdependența secretagogilor este dovedită și de faptul că administrarea lor concomitentă declanșează un răspuns secretor potențat (27). Un alt argument în sprijinul interacțiunii este scăderea răspunsului secretor la histamină și pentagastrină după vagotomie: secționarea nervului vag scade răspunsul secretor acid după administrarea dozelor maximale de histamină și pentagastrină cu 40% față de valorile dinainte de vagotomie, iar administrarea substanțelor colinomimetice restabilește sensibilitatea celulelor parietale la ceilalți secretagogi (14, 27, 26, 41). Scăderea sensibilității celulelor parietale după vagotomie este totuși controversată, întrucît la nivelul mucoasei gastrice acetilcolina se eliberează din elementele plexului mienteric și după secționarea nervilor vagi (27). Eliberarea în condiții bazale a acetilcolinei conferă însă o sensibilitate tonică, de fond, celulelor parietale față de histamină și gastrină.

Existența interacțiunilor dintre secretagogi a fost confirmată prin studiile farmacologice efectuate pe celule parietale izolate (40, 41). Urmărind comportamentul unor parametri metabolici celulari ca expresie a activității secretorii (creșterea consumului de oxigen, captarea de aminopirină), s-a constatat că în prezența histaminei, acetilcolina potențează efectul gastrinei.

3. **Acetilcolina și secreția de pepsină.** Mecanismul colinergic reprezintă cel mai puternic stimul pentru eliberarea de pepsină (fig. 81). În stare bazală, există un debit pep-

sinic redus, datorat tonusului colinergic permanent. În cursul secreției gastrice stimulate, mecanismul colinergic acționează pe calea reflexelor vago-vagale și intramurale și asupra celulelor pepsinice. Populația

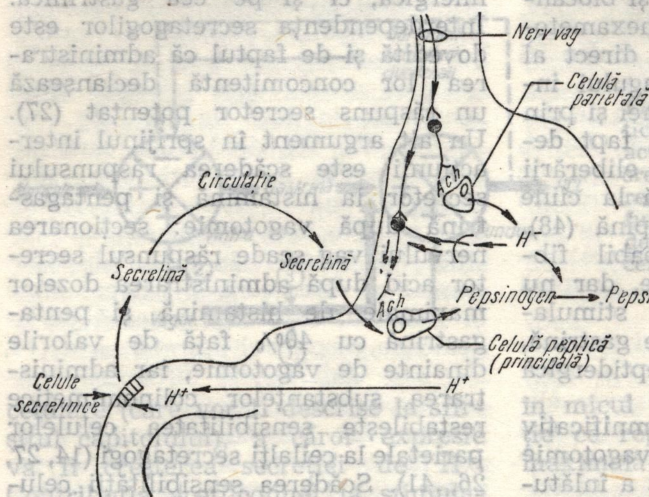


Fig. 81 — Schema mecanismelor care stimulează secreția de pepsinogen și activarea pepsinei (reprodusă după Johnson L. R., 1978).

celulară principală, secretoare de pepsinogeni, este heterogenă, iar stimularea colinergică probabil că nu acționează decît asupra celulelor principale fundice (27). Eliberarea de pepsină poate fi produsă prin substanțe colinomimetice și hipoglicemie insulinică, pentru atingerea debitului maximal de pepsină fiind necesare însă doze mai mari de insulină decît pentru stimularea maximală a secreției acide (14). Atropina este un inhibitor puternic al secreției de pepsină stimulată vagal, sau prin histamină sau pentagastrină. Vagotomia scade cu 45—50% debitul pepsinic stimulat prin pentagastrină, iar colinomimeticele restaurează valorile debitului pepsinic la nivel preoperator (14, 27).

4. Acetilcolina și secreția de factor intrinsec. Factorul intrinsec, fiind o glicoproteină produsă de celulele parietale, secreția ei este supusă reglării funcției globale a acestor celule. Debitul bazal de FI este excedentar față de nevoile fiziologice. Stimularea colinergică declanșează creșterea eliberării de FI, care decurge apoi similar cu modificările secreției gastrice acide.

5. Acetilcolina și reglarea motilității gastrice. Motilitatea gastrică rezultă din activitatea musculaturii netede gastrice dispusă în 3 straturi: un strat longitudinal extern, un strat mijlociu circular — absent în regiunea cardiei și bine reprezentat la nivelul pilorului — și un strat oblic intern. Musculara mucoasei reprezintă un al 4-lea strat, foarte fin, constituit din fibre musculare subțiri, care uneori pătrund între glandele gastrice.

Influențele vegetative parasimpatice ajung la nivelul peretelui gastric pe calea nervilor vagi și cele simpatice pe calea nervilor spinali dorsali 6—10, de unde fibrele preganglionare ajung la ganglionul celiac, iar cele postganglionare, de-a lungul traiectelor vasculare, ajung la nivelul peretelui gastric. Fibrele vegetative de ambele origini intră în contact cu elementele sistemului nervos mienteric, constituite din

cele 5 plexuri, distincte anatomic, dar interdependente funcţional. Fibrele motorii care îşi au originea în acest sistem sînt probabil fibre cu transmitere colinergică, adrenergică şi peptidergică (6, 27). Dar în reglarea motricităţii gastrice sînt implicaţi şi hormonii gastro-intestinali. Dificultatea studiului acestor mecanisme rezidă în faptul că nu s-a reuşit crearea unui model experimental prin care să se studieze efectul izolat al hormonilor sau al nervilor, deoarece denervarea afectează eliberarea şi efectul hormonilor şi invers, hormonii modulează activitatea nervoasă (6, 12, 13).

Activitatea musculaturii netede gastrice, înregistrată electromiografic, prezintă două elemente: activitatea bazală, reprezentată de undele electrice lente (ritmul bazal sau *pacemaker*-ul gastric) şi potenţialele de acţiune. Undele electrice bazale îşi au originea în stratul muscular longitudinal şi iau naştere prin depolarizarea membranei sarcolemale, ritmul electric bazal este stereotip, are o frecvenţă constantă şi este independent de frecvenţa contracţiilor musculare gastrice. Originea acestor potenţiale se află la nivelul fibrelor musculare ale porţiunii mijlocii a curburii mari, de unde se propagă spre antru. Aceste unde electrice nu declanşează contracţii, funcţia lor probabilă fiind integrarea contracţiilor segmentale distale.

Potenţialele de acţiune se prezintă sub forma oscilaţiilor solitare, ample, ce se suprapun pe activitatea electrică bazală şi corespund contracţiilor musculaturii gastrice. În timp ce activitatea bazală este autonomă şi constantă, potenţialele de acţiune stau sub influenţa reglării nervoase şi hormonale.

Fenomenelor electrice le corespund activităţi contractile complexe. Contracţiile tonice şi peristaltice ale musculaturii gastrice sînt sincronizate cu actul alimentar. În faza interdigestivă, contracţiile sînt absente sau reduse. Umplerea gastrică este pe de o parte un fenomen pasiv, pe de altă parte este reglată de aşa-numita relaxare receptivă activă a porţiunii fundice superioare a stomacului. Această relaxare, iniţiată de deglutiţie, continuă în tot timpul umplerii stomacului. Urmează o fază de contracţii tonice şi peristaltice, care încep în porţiunea mijlocie a corpului gastric şi se amplifică progresiv spre antru, contracţiile peristaltice terminîndu-se printr-o sistolă antropilorică. După caracterul lor electromiografic, s-au descris 3 tipuri de contracţii (12, 27). Funcţia acestora este amestecarea conţinutului gastric şi propulsarea lui spre antru. Spre sfîrşitul evacuării gastrice apar unde antropilorice retrograde (retropulsie), prin care se împiedică evacuarea alimentelor insuficient fracţionate şi amestecate cu sucul gastric.

Reglarea acestei activităţi mioelectrice este nervoasă şi umorală. Relaxarea receptivă a segmentului gastric proximal se realizează sub control colinergic inhibitor, fiind vorba de un reflex vago-vagal. Partea aferentă a reflexului este iniţiată de stimularea fibrelor ascendente vagale prin deglutiţie, pe cale eferentă transmiţîndu-se impulsul inhibitor, care determină relaxarea porţiunii proximale gastrice, cu scăderea presiunii intragastrice (6, 7). Deşi mecanismul vagal pare a fi principal, experimental s-a arătat că gastrina stimulează contracţiile acestui segment, iar secretina şi colecistokinina le inhibează. Importanţa fiziologică a acestor efecte hormonale este încă neclară (27).

Activitatea contractilă a segmentului gastric distal este iniţiată de potenţialele de acţiune, care pot fi

declanșate de distensia gastrică, stimularea nervoasă și factorii endocrini. Rolul central revine nervului vag, a cărui stimulare crește frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune și implicit, a contracțiilor gastrice. Injectarea acetilcolinei în artera gastrică crește de asemenea activitatea contractilă gastrică, iar vagotomia scade frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune, dar nu modifică activitatea electrică bazală, generată de sistemul autonom mienteric (12, 13, 27).

Evacuarea gastrică este reglată pe cale reflexă, în funcție de starea de agregare și compoziția chimică a alimentelor; în mucoasa duodenală sînt localizați osmo- și chemoceptori, care stimulați de soluții hiperosmolare, grăsimi și aciditate, declanșează pe căi de conducere extrinseci (vagale) și intramurale reflexe entero-gastrice cu rol inhibitor asupra evacuării gastrice. Splanhnicectomia nu influențează evacuarea gastrică, în timp ce vagotomia accelerează evacuarea gastrică (27). Inhibiția evacuării gastrice prin acidifierea bulbului se poate realiza și printr-un mecanism adrenergic (5). Implicațiile transmiterii peptidergice în fenomenele motricității gastrice sînt încă incomplet documentate (6, 44).

Mecanismele biochimice de acțiune ale acetilcolinei

Studiile farmacologice din ultimul timp au evidențiat că o serie de hormoni și neurotransmițători inițiază efectele lor prin interacțiuni specifice cu membrana celulelor efectoare (17, 34). În această privință, acetilcolina este una dintre substanțele cel mai bine studiate, conceptul de receptor fiind postulat de Langley, care studiind efectul nicotinei și curarei a sugerat existența unei „substanțe receptive" celulare (17). Studiile ulterioare ale lui Clark au identificat în 1926 efectele nicotinice și muscarinice ale acetilcolinei. Cercetările asidue și minuțioase din ultimele două decenii s-au concretizat prin identificarea și caracterizarea biochimică a receptorilor colinergici.

Receptorii colinergici. Din punct de vedere farmacologic, efectele acetilcolinei sînt de tip nicotinic și muscarinic. Efectele nicotinice se instalează brusc, sînt de scurtă durată, se manifestă la nivelul joncțiunilor neuromusculare și sînt blocate de excesul de nicotină, curară și α-bungarotoxină. Efectele muscarinice se instalează lent, sînt prelungite, se manifestă la nivelul organelor efectoare cu inervație parasimpatică (24) și sînt blocate de atropină și anticolinergicele de sinteză.

Receptorii colinergici sînt proteine membranare care reacționează într-o modalitate specifică cu acetilcolina, legarea acetilcolinei de receptor — sinonimă cu activarea receptorului — aducînd după sine schimbarea permeabilității ionice a membranei celulei efectoare. Criteriile teoretice pentru stabilirea unei interacțiuni de tip receptor-mediator (45) sînt expuse în capitolul referitor la receptorii histaminici.

Receptorii nicotinici se află la nivelul joncțiunii neuromusculare. Acetilcolina, sintetizată și stocată la nivelul joncțiunii, este eliberată în cursul depolarizării membranei presinaptice prin degranularea veziculelor de stocaj. Pătruns în spațiul sinaptic, mediatorul se leagă specific și cu mare afinitate de receptorul membranei postsinaptice, modificînd permeabilitatea acesteia pentru Na^+ și K^+, în urma acestor deplasări ionice, generîndu-se un curent de acțiune (22). Existența re-

ceptorului nicotinic a fost demonstrată prin legarea specifică a mediatorului marcat radioactiv sau a analogilor săi, precum și a antagoniștilor radioactivi (21, 22, 34). Izolarea și purificarea receptorului nicotinic de membrană este rezolvată, iar studiul distribuției acestor receptori a relevat existența lor, alături de joncțiunea neuromusculară, și în diferite structuri ale S.N.C. (17, 22). Demonstrarea anticorpilor antireceptor colinergic-nicotinic la 80% din bolnavii cu miastenie gravă a confirmat importanța fiziologică a acestor receptori (21). În urma acestor studii s-a precizat că receptorul nicotinic este o glicoproteină cu greutatea moleculară 250 000—500 000, constituită din mai multe subunități de cîte 40 000 daltoni, avînd o formă inelară, cu diametrul de 8—9 nm.

Receptorii muscarinici au fost evidențiați inițial la nivelul sistemului nervos central, ulterior fiind descoperiți și pe celulele efectoare, prin utilizarea agoniștilor și antagoniștilor marcați radioactiv (H_3-atropina, H_3-propililbenzilcolina etc.) (17, 22). Receptorii muscarinici reprezintă marea majoritate a receptorilor colinergici din S.N.C., concentrația lor fiind deosebit de mare la nivelul telencefalului (22). Recent, prezența lor a fost dovedită și la nivelul eritrocitelor și a miocardului (29, 38). Se pare că proprietățile chimice și farmacologice ale receptorilor muscarinici identificați în diferite organe sînt deosebite (29, 38). Caracterizarea biochimică a receptorilor muscarinici nu s-a reușit încă (22).

Prezența receptorilor muscarinici la nivelul celulelor parietale este sugerată de rezultatele studiilor efectuate pe celulele parietale izolate. Specificitatea acțiunii acetilcolinei și a substanțelor colinomimetice asupra celulelor parietale este dovedită de faptul că acumularea de aminopirină și creșterea consumului de oxigen, ca efecte ale acetilcolinei (sau carbacolului), sînt inhibate numai de atropină, dar nu și de blocanții receptorilor H_2, de tipul cimetidinei sau metiamidei (40, 41). Studiul constantei de disociere a agoniștilor și antagoniștilor acetilcolinei a demonstrat caracterul de tip interacțiune mediator-receptor al acestor procese. Compararea constantei de disociere a atropinei de receptorul celulei parietale, cu rezultatele obținute pe alte țesuturi, a demonstrat similaritatea acestor receptori muscarinici.

Dar introducerea unui derivat triciclic —pirenzepina — în studiul farmacologic al receptorilor muscarinici, a demonstrat heterogenitatea acestor receptori. Această substanță s-a dovedit a fi un inhibitor selectiv al receptorilor muscarinici gastrici, întrucît *in vivo* deprimă intens secreția gastrică acidă (19, 35), dar comparativ cu atropina, efectele secundare asupra altor organe (frecvența cardiacă, motilitatea digestivă etc.) sînt abolite sau mult mai moderate, permițînd astfel diferențierea receptorilor muscarinici. De altfel, studiul legării atropinei de structurile S.N.C. a permis izolarea a două categorii de receptori muscarinici unii cu afinitate mare, alții cu afinitate redusă. Ulterior, această heterogenitate a receptorilor muscarinici s-a confirmat la nivelul organelor efectoare periferice (16).

Modificările biochimice celulare produse de acetilcolină

Interacțiunea dintre acetilcolină și receptorul colinergic de membrană declanșează modificări biochimice membranare și intracelulare, pînă în

prezent incomplet cunoscute. Datele neurofiziologice, privind biochimia și biofizica transmiterii colinergice la nivelul joncțiunii neuromusculare cu transmitere nicotinică, au precizat modificările permeabilității pentru Na^+ și K^+ în urma interacțiunii mediator-receptor, deplasarea ionică generînd potențialul de acțiune ce se propagă prin celula efectoare.

Efectele biochimice ale interacțiunii acetilcolinei cu receptorul muscarinic al celulei parietale sînt mai puțin cunoscute, mai ușor fiind a spune prin ce mecanisme nu acționează acetilcolina (41). Este clar că mesagerul secundar al acetilcolinei este diferit de cel al histaminei, pentru că în timp ce stimularea cu histamină a acestor celule duce la acumularea intracelulară de cAMP, carbacolul nu are acest efect (40, 41); în schimb, acetilcolina potențează acțiunea histaminei, ceea ce înseamnă că efectele intracelulare ale acestor mediatori sînt parțial convergente. Datele inițiale, după care stimularea colinergică produce la cîine creșterea conținutului mucoasei în cGMP (5), au fost infirmate ulterior prin studiile pe celule parietale izolate, unde carbacolul nu produce acumularea intracelulară de cGMP (40, 41).

Modificările permeabilității de membrană pentru calciu ar putea reprezenta un efect al acetilcolinei, datele acumulate în acest sens fiind însă indirecte și insuficiente. Calciul este considerat un veritabil mesager intracelular secundar, interacțiunea lui cu nucleotidele ciclice în reglarea activității unor enzime — fosfodiesteraza, proteinkinaza, anhidraza carbonică — fiind deosebit de complexe. Majoritatea datelor care atestă rolul calciului au fost obținute pe alte celule secretorii (glande salivare, pancreas) sau contractile (5), motiv pentru care nu pot fi transpuse în cazul celulelor parietale.

Activarea anhidrazei carbonice prin acetilcolină. Cercetările efectuate de Pușcaș și colab., utilizînd preparate de anhidrază carbonică purificată de proveniență eritrocitară, au demonstrat că, alături de histamină (35), acetilcolina este un activator direct al anhidrazei carbonice. Activarea enzimatică este dependentă de doză și apare la concentrații cuprinse între 10^{-10} și 10^{-3}, domeniu ce corespunde nivelului fiziologic al mediatorului în diferite țesuturi (24). Efectul maxim al acetilcolinei apare între 10^{-5} și 10^{-6} M, cînd activitatea enzimei crește de la 2 050$\pm$236 U.E. la 2 900$\pm$312 U.E. (37). Activitatea anhidrazei carbonice prin acetilcolină este specific inhibată de atropină, motiv care permite presupunerea că pe molecula anhidrazei carbonice își pot găsi sediul receptorii de tip muscarinic. Cercetările mai recente (36) au demonstrat inhibiția anhidrazei carbonice, dependentă de doză, prin pirenzepină, inhibitor specific muscarinic.

Interacțiunile acetilcolinei cu alți secretagogi

Histamina, gastrina și acetilcolina acționează asupra unor receptori specifici ai celulelor parietale, fapt evident dacă se studiază efectul separat al secretagogilor și antagoniștilor lor asupra celulei parietale izolate. Astfel, cimetidina inhibează răspunsul celular obținut prin histamină (adică creșterea consumului de oxigen și acumularea de aminopirină), dar nu și răspunsul provocat de gastrină sau carbachol. Aceste constatări sînt neconcordante cu nespecificitatea acestor inhibitori *in vivo*. Explicația acestei neconcor-

danțe stă în existența interacțiunilor potențiatoare dintre secretagogi. Teoretic, o astfel de interacțiune apare între doi stimulenți (secretagogi) atunci cînd răspunsul obținut prin asocierea lor în doze subliminare este mai mare decît cel obținut cu fiecare în parte, precum și cu suma lor (41). Studiile pe celule parietale izolate au demonstrat că, în prezența histaminei, ceilalți secretagogi își potențează reciproc efectul de stimulare a secreției gastrice acide; existența celor 3 receptori precum și a acestor interacțiuni au sugerat ipoteza unui model funcțional al celulei parietale expus în capitolul referitor la histamină.

Recent, Pușcaș și colab. au demonstrat existența acestor interacțiuni dintre secretagogi la nivelul anhidrazei carbonice, enzimă cu funcție cheie în producerea secreției gastrice acide (7, 37). În lumina acestor rezultate, anhidraza carbonică apare ca sediul probabil al receptorilor histaminici, gastrinici și muscarinici, deținînd un complex rol în reglarea secreției acide. Atît la nivelul celulelor izolate, cît și al anhidrazei carbonice, interacțiunile potențiatoare nu apar decît în prezența concentrațiilor fiziologice de histamină; astfel, în timp ce acetilcolina amplifică răspunsul secretor al histaminei, asocierea dintre gastrină și acetilcolină nu duce la interacțiune potențiatoare decît în prezența histaminei (37, 40, 41).

Concluzii. Acetilcolina este mediatorul colinergic al transmiterii influxului nervos la nivelul S.N.C., al sistemului nervos vegetativ parasimpatic și, în parte, al sistemului autonom mienteric al tubului digestiv. Studiile de neurofiziologie și farmacologie au demonstrat existența receptorilor nicotinici și muscarinici, ultimii fiind implicați în mecanismul de producere a secreției gastrice acide. În condiții fiziologice, acetilcolina intervine în toate fazele secreției gastrice acide, intervenție ce se realizează pe seama căilor reflexe vago-vagale și intramurale. Acetilcolina își exercită efectul asupra secreției gastrice acide pe 3 căi, prin stimularea directă a celulelor parietale, eliberarea de gastrină și sensibilizarea celulelor parietale la efectul altor secretagogi. Mecanismul intracelular al acetilcolinei la nivelul celulelor efectoare nu este cunoscut. Contrar altor mediatori, în cazul acetilcolinei nu se cunoaște mesagerul intracelular secundar. Rolul acetilcolinei în activarea anhidrazei carbonice și interacțiunile potențiatoare dintre secretagogi reprezintă explicații posibile privind mecanismul de acțiune al mediatorului colinergic.

Bibliografie selectivă

1. BABSKY E. B., KHODOROV B. I., KOSITSKY G. I., ZUBHOV A. A. — Human Physiology. Mir Publishers, Moscova, 1977, vol 1, pag. 229—248.

2. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. Medicală București, 1978, pag. 678—700.

3. BLOCK L. H., TENSCHERT W., LOCHER R., SIEGENTHALER W., VETTER W. — Klin. Wschr., 1981, *59*, 355—363.

4. BROOKS F. P. — Nervous Control of Gastrointestinal Function. Neurophysiological Considerations. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. *Glass J. B. J.*), vol. III, 1977, Grune & Stratton, New York, 375—395.

5. CASE R. M., GOEBELL H. — Stimulus-Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract, MTP Press, 1976.

6. COOKE A. R., CHRISTIANSEN J. — Motor Function of the Stomach, In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 629—640.

7. DAVENPORT H. W. — Physiology of the Digestive Tract, Year Book Medical Publ., Chicago, 1978.
8. DAVISON J. S., SCHOFIELD B. — *Pflügers Arch. Europ. Physiol.*, 1980, 386, 53—57.
9. DOCKRAY G. J., TRACY H. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1980, 306, 473—480.
10. FANTOZZI R., MASINI E., BLANDINA F., MANNSIONI T., BANNISACCHI P. G. — *Nature (Lond.)*, 1978, 272, 473—474.
11. FORTE J. G., MACHEN T. E., OBRINK K. J. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1980, 42, 111—126.
12. GALMICHE J. P., MIGNON M., BONFILS S. — La motricité digestive, Encycl. Méd.-Chir., 9 000 A^{10} 4, Paris, 1978, p. 1—14.
13. GOYAL R. K. — Neurology of the Gut. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 156—175.
14. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion, in Gastrointestinal Disease, Op. cit., 1978, p. 640—660.
15. GROSSMAN M. I. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 27—33.
15a. GROZA P. — Reglarea secreţiei gastrice. Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1969.
16. HAMMER R. — Bindungsstudien mit Pirenzepin am muskarinischen Rezeptor, in Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin (sub red. *Blum A. L., Hammer R.*), Karl Demeter Verlag, 1978, p. 49—53.
17. HOLLENBERG M. D. — *Pharmacol. Rev.*, 1979, 30, 4, 393—410.
18. ISENBERG J. — Gastric Secretory Testing. In: „Gastrointestinal Disease“, Op. cit., p. 714—728.
19. JENNEWEIN H. M. — Pharmacologische Unterschiede zwischen Pirenzepin und Atropin, in Die Behandlung des Ulcus Pepticum mit Pirenzepin, Op. cit., p. 41—49.
20. JORDAN P. H. — *Ann. Surg.*, 1976, *184*, 6, 659—671.
21. KALIES I., KALDEN J. R., HEINZ F., JANZEN R. W. CH., LACHENMAYER L. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 875—881.
22. KATO G., AGID Y. — *Nouv. Presse méd.*, 1979, *29*, 8, 2 407—2 411.
23. KOOCHE H., ADDICKS K. — Morphologische Grundlagen des peripheren vegetativen Nervensystems, in Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems de A. Sturm-W. Birkmayer, VEB Gustav Fischer, Jena, 1976, p. 1—139.
24. KNOLL J. — Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapesta, 1978, vol. I, p. 223—282.
25. KNUTSON U., OLBE L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1974, 9, 191.
26. KONTUREK S. J., WYSOCKI A., OLESKY J. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 3, 392—400.
27. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Verlag Gerhard Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
28. LEVENSTON S. A., SHAH S. D., CRYER P. E. — *J. clin. Invest.*, 1979, 64, 374—380.
29. MANTIONE CH. R., HANIN I. — *Molec. Pharmac.*, 1980, 18, 28—32.
30. MAYER G., ARNOLD R., FEURLE G., FUCHS K., KETTERER H., TRACK N. S., CREUTZFELDT W. — *Scand. J. Gastroent.*, 1974, 9, 703.
31. MOZSIK GY., NAGY L., TARNOK F., VIZI F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, *36*, 1, 1—29.
32. MOZSIK GY., KUTAS J., NAGY L., TARNOK F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, *36*, 4, 459—466.
33. PARSONS E., BUNCE T., BLAKEMORE C., RASMUSSEN C. — Pharmacological studies on the gastric antisecretory agent, pirenzepine, in Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepine, Op. cit., p. 26—35.
34. POLLET R. J., LEYEY G. S. — *Ann. intern. med.*, 1980, *92*, 5, 663—680.
35. PUŞCAŞ I. — Probleme actuale şi concepţii noi în patologia gastroduodenală, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
36. PUŞCAŞ I., BUZAS GH., SURANYI P., DOMUTA M. — *Drug. Res.*, 1981, *31*, 1, 408—410.
37. PUŞCAŞ I. şi colab. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1980, *17*, 1, 57—75.
38. ROSENBERGER L. B., YAMAMURA H. L., ROESKE W. R. — *J. biol. Chem.*, 1980, *255*, 3, 820—823.
39. RUCKLEY C. V. — *Clin. Gastroent.*, 1973, *2*, 2, 413—425.
40. SOLL A. H. — *J. clin. Invest.*, 1978, 61, 381—389.
41. SOLL A. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, *41*, 35—53.
42. SOLL A. H., WOLLIN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, *237*, 5, E 444—450.
43. STENQUIST B., REHFELD J. F., OLBE L. — *Gut*, 1979, 20, 1 020—1 027.
44. SUNDLER F., HAKANSON R., LEANDER S. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 517—543.
45. TAKEUCHI K., SPEIR G. R., JOHNSON L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, *237*, 3, E 284—294.

46. WALAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *14*, suppl. 55, 84—95.
47. WALDUM H. L., BURHOL P. G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 259—266.
48. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.
49. WORMSLEY K. G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, *15*, suppl. 63, 94—105.

Gastrina

Gastrina este polipeptidul cel mai bine studiat dintre hormonii gastro-intestinali (35). Existența gastrinei a fost presupusă de Edkins în anul 1905, care a obținut stimularea secreției gastrice la pisică injectînd un extract de mucoasă antrală (33, 35). Inițial s-a presupus că efectul se datorează histaminei (33), dar Komarov în 1938 a obținut un extract antral lipsit de histamină, care stimula secreția gastrică acidă. Ulterior, Grossman a demonstrat că distensia gastrică produce creșterea secreției gastrice acide în micul stomac izolat, printr-un mecanism noncolinergic (33). Controversele legate de existența gastrinei s-au încheiat în anul 1964, cînd Gregory și Tracy au izolat gastrina din antrul gastric (13, 14) și apoi după scurt timp McGuigan a preparat anticorpi față de gastrina circulantă și a identificat structurile celulare secretoare de gastrină (12). Yalow și Berson au pus la punct tehnica determinării radioimunologice a gastrinei (37), iar prin imunofluorescență, cromatografie, radioimunologie s-au putut efectua determinări cantitative și calitative ale gastrinei din sînge și țesuturi (12, 16). Astfel s-a precizat existența a mai multe tipuri de gastrină și, ulterior, după determinarea structurii lor biochimice, s-a reușit sinteza gastrinelor (12).

Substratul morfologic al secreției de gastrină

Celulele secretoare de gastrină fac parte din sistemul endocrin gastro-intestinal difuz, care formează un veritabil organ endocrin diseminat de-a lungul tractului alimentar, secretînd hormonii gastro-intestinali (11, 12, 18). Alături de activitatea endocrină, caracteristica comună a acestor celule este argirofilia și captarea și decarboxilarea precursorilor aminici (histidina, 5-OH-triptamina), proprietate care a stat la baza grupării acestor celule de către Pearse (21) într-un sistem denumit APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) — (a se vedea „Anatomia funcțională a stomacului").

Celulele secretoare de gastrină (celule G) sînt prezente la nivelul porțiunii medii a glandelor pilorice și antrale, numărul lor reducîndu-se progresiv în duodenul proximal și fiind rare în mucoasa jejunală. Prezența, în mod normal, a celulelor G în pancreas este controversată (33). Celulele gastrinice sînt plate și prezintă o prelungire ce se întinde pînă la nivelul mucoasei, au membrana apicală prevăzută cu microvilozități, la nivelul cărora se găsesc probabil receptori pentru stimularea și inhibiția eliberării de gastrină, iar în citoplasmă au granule de secreție caracteristice (33). La nivelul antrului, celulele gastrinice se dispun în vecinătatea celulelor D, secretoare de somatostatină, cu rol inhibitor asupra eliberării de gastrină, proporția normală dintre celulele G : D fiind de 7 : 1 și crescînd pînă la 70 : 1 în cazul hiperplaziei celulelor G (36).

Mucoasa antrală conține pe gram 5—25 µg gastrină determinabilă radioimunologic, concentrația duodenală reprezintă doar 10% din cea antrală, iar cea jejunală este neglijabilă (33). La nivelul antrului pre-

domină gastrina 17, iar în duoden gastrina 34. Pancreasul conține cantități infime de gastrină imunoreactivă, ce nu diferă semnificativ de cea găsită în țesuturile de control (33). Recent gastrina a fost identificată și la nivelul sistemului nervos central, atribuindu-i-se și o funcție peptidergică (29, 35), neconfirmată ulterior (35).

Formele moleculare, heterogenitatea, semnificația biologică și metabolismul gastrinei

În cursul procedeelor de extracție și purificare a gastrinei din țesuturile tumorale secretoare ce conțin cantități mari de hormon, au fost identificate mai multe forme moleculare ale gastrinei. Cercetările inițiale efectuate de Gregory și Tracy au dus la izolarea din țesutul tumoral al bolnavilor cu sindrom Zollinger-Ellison a două fracțiuni moleculare, notate cu G-I și G-II, ambele forme avînd o variantă sulfatată și una nesulfatată (13, 15). Investigațiile ulterioare, utilizînd tehnici mai sensibile și mai specifice, au demonstrat, ca și în cazul altor hormoni (insulină, parathormon), heterogenitatea imunologică și biologică a gastrinei (12, 25, 35). Unele dintre rezultatele acestor determinări sînt contradictorii, deoarece metoda radioimunologică nu este dependentă de funcția și activitatea biologică a substanței și de aceea precursori hormonali și artefacte metodologice pot influența acuratețea și interpretarea rezultatelor (11, 12).

Actualmente se acceptă existența a trei forme moleculare de gastrină, cu identitate radioimunologică distinctă și activitate biologică proprie (stimularea secreției gastrice acide) (33, 35): gastrina mică *(little gastrin)*, un polipeptid compus din 17 aminoacizi, gastrina mare *(big gastrin)*, formată dintr-un lanț de 34 de aminoacizi și gastrina 14 (minigastrina). Fiecare formă moleculară prezentînd o variantă sulfatată și una nesulfatată (sulfatarea nu afectează activitatea biologică a lor), în realitate există deci 3 perechi de gastrină: G-17, G-17 S; G-34, G-34 S și G-14, G-14 S. Secvența aminoacizilor diferitelor forme moleculare este stabilită (11), făcînd posibilă sinteza lor (fig. 82).

	Greuate moleculară	Secvență aminoacidică
1. „Big-big Gastrin"	21.000	Necunoscută
		5 10 15
2. Gastrina mare	3.839	Glu-Leu-Gly-Pro-Glu-His-Pro-Ser-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-
		20 25 30
		Lys-Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr(-R)-Gly-Trp-
		Met-Asp-Phe-NH_2
		5 10 15
3. Gastrina mică	2.098	Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr(-R)-Gly-Trp-Met-
		Asp-Phe-NH_2
		5 10
4. Minigastrina	1.647	Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr(-R)-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2

Fig. 82 — Diversele forme moleculare de gastrină și structura lor aminoacidică.

În afara acestor componente, s-au mai identificat radioimunologic alte 3 substanțe inactive biologic: *big*

big gastrin, cu molecula cea mai mare, care apare ca rezultat al inhibiției proteice nespecifice din sistemul radioimunologic (12), componenta I, situată electroforetic între G-34 și big big-gastrina și gastrina 13 (G-13), care este de fapt tridecapeptidul N-terminal al G-17, identificat în țesutul tumoral secretor de gastrină (35).

Esențial pentru activitatea biologică este tetrapeptidul COOH-terminal al moleculelor de gastrină (format din 4 aminoacizi diferiți ca secvență în cele 3 forme moleculare). Această fracțiune reproduce toate efectele fiziologice ale gastrinelor, fiind de 6 ori mai activă decît G-17. Produsul comercial denumit pentagastrină, constituit din acest tetrapeptid căreia i s-a adăugat din motive tehnologice β-alanina, exercită efectele gastrinelor naturale G-17 și G-34. Activitatea biologică a gastrinelor umane naturale sau sintetice este de regulă similară celor animale, deși există și cîteva diferențe în ceea ce privește secvența, imunogenicitatea și activitatea lor (11, 12). Efectul stimulator al gastrinelor naturale este dependent de doză și de forma moleculară, pentru obținerea unui răspuns secretor, G-17 fiind de 7—8 ori mai activă decît G-34, iar răspunsul secretor determinat de concentrații molare identice de G-17 și G-34 fiind diferit atît cantitativ cît și ca durată de timp (33, 35).

Gastrina mică (G-17), se compune din 17 aminoacizi și are o formă sulfatată și una nesulfatată la nivelul restului tirozinic. Ea reprezintă 90% din gastrina totală antrală proporția dintre G-17 și G-34 scăzînd progresiv dinspre antru spre duoden. Spre deosebire de raportul tisular, nivelul circulant al G-17 este foarte redus și dificil de determinat, forma majoră circulantă fiind G-34; stimularea alimentară duce însă la creșterea de 4 ori a G-17, față de G-34 care crește doar de două ori, așa cum au demonstrat datele radioimunologice și cromatografice recente (1, 33, 35).

Gastrina mare (G-34), compusă din 34 de aminoacizi a căror secvență este stabilită (11), este forma circulatorie majoră prezentă la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, anemie pernicioasă și alte forme de hipergastrinemii. Inițial, în mod analog insulinei, s-a crezut că este prohormonul gastrinei G-17, dar ulterior s-a confirmat că posedă activitate biologică proprie. În condiții normale G-34 reprezintă 95% din gastrinemia circulantă.

Clearance-ul metabolic al formelor moleculare de gastrină este diferit. Timpul de înjumătățire al G-17 este de 5—6 minute (33, 35), proporția epurării plasmatice fiind asemănătoare pentru forma nesulfatată și sulfatată. Acest *clearance* rapid ar explica nivelul plasmatic scăzut al G-17 și răspunsul secretor prompt provocat de ea. G-34, cu nivel plasmatic ridicat, are timpul de înjumătățire 40—50 minute, ceea ce explică răspunsul secretor prelungit. Datorită acestor diferențe de eliberare și metabolism, se consideră că G-17 are rol în reglarea răspunsului secretor postprandial, iar G-34 produce stimularea prelungită a secreției și efectul trofic (19, 35, 22).

Rinichiul pare a fi organul principal de degradare a gastrinei, deoarece concentrația gastrinei totale este semnificativ scăzută în vena renală față de cea din artera renală, iar la animale nefrectomizate gastrinemia este crescută (35). Cercetări foarte recente sugerează însă că gastrina este degradată în multiple organe la nivel capilar. Ficatul are rol minor în metabolismul gastrinei.

Efectele fiziologice ale gastrinei *(22, 34, 35)*

Stimularea secreției de H^+. Gastrina este considerată mediatorul endocrin al stimulării secreției gastrice acide, alături de histamină (mediatorul paracrin) și acetilcolina (mediatorul neurocrin) (23, 27). Studiile efectuate pe celulele parietale izolate de amfibian și cîine au dat însă rezultate discordante față de efectul *in vivo*, gastrina nestimulînd celula parietală izolată. Mecanismul intracelular prin care acționează gastrina este controversat, nefiind încă precizat dacă celula parietală dispune de receptori specifici pentru gastrină. Takeuchi (30), utilizînd gastrină marcată cu ^{131}I, a obținut legarea specifică cu mare afinitate a hormonului pe preparatul din mucoasa gastrică, dar aceasta conținea și elemente neparietale. Mediatorul intracelular al acțiunii gastrinice nu se cunoaște, dar este cert că gastrina nu acționează prin acumularea intracelulară de nucleotizi ciclici (cAMP, cGMP) (26). Cercetările efectuate de Pușcaș (24) au demonstrat că gastrina administrată în concentrații farmacologice (10^{-3}—10^{-7} M) activează direct anhidraza carbonică eritrocitară purificată și pe cea din mucoasa gastrică, iar în doze fiziologice (10^{-10}—10^{-7} M) potențează activarea enzimei produsă de histamină și acetilcolină. După alte opinii, la nivelul mucoasei gastrice gastrina duce la eliberarea histaminei, care, conform teoriei lui Code, este mediatorul final al stimulărilor (23, 27, 33). Grossman și Konturek (27) au elaborat un model funcțional, conform căruia celula parietală ar dispune de 3 receptori (pentru histamină, acetilcolină și gastrină), stimularea unuia crescînd sensibilitatea celorlalți doi receptori, iar blocarea unui receptor (cu atropină sau cimetidină) diminuînd sensibilitatea față de secretagogii specifici. G-17 este de 7 ori mai activă în ceea ce privește stimularea secreției acide decît G-34, iar celelalte forme moleculare identificate imunologic nu posedă această proprietate.

Efectul gastrinei asupra secreției de pepsină. Gastrina și pentagastrina, administrate în doze ce stimulează maximal secreția gastrică acidă, produc creșterea debitului de pepsinogen (fig. 81). Răspunsul variază în funcție de calea de administrare și tipul administrării: administrarea gastrinei sau a pentogastrinei i.v. în bol produce un răspuns prompt, iar în perfuzie are un efect mai prelungit, în platou (22, 34).

Efectul gastrinei asupra pancreasului exocrin. Gastrina și pentagastrina în doze mici par să nu afecteze debitul electrolitic și enzimatic al pancreasului (26, 35), iar eliberarea endogenă de gastrină prin distensie antrală nu mărește secreția de bicarbonați în sucul pancreatic (26). Dozele mari cresc însă atît secreția electrolitică, cît și pe cea enzimatică. Acțiunea secretinei asupra pancreasului exocrin, dar nu și cea a CCK-PZ, este potențată de gastrină (35). La bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison s-au înregistrat atît valori scăzute cît și crescute ale componenților electrolitici pancreatici, în aceste condiții hipergastrinemia, prin creșterea secreției gastrice acide, întreținînd o acidifiere permanentă a bulbului, cu eliberare consecutivă de secretină și CCK-PZ (20, 26, 35).

Efectul gastrinei asupra motilității gastro-intestinale. Gastrina, alături de ceilalți hormoni gastro-intestinali, contribuie la reglarea complexă a motilității tubului digestiv. Cercetările recente au evidențiat că gastrina, împreună cu motilina,

cresc tonusul sfincterului esofagian inferior, dar nu contribuie la menținerea tonusului bazal (10, 22). Administrarea gastrinei în perfuzie crește tonusul sfincterului esofagian inferior și crește motilitatea intestinală, dependent de doză (10, 11), în timp ce CCK-PZ, secretina, GIP și VIP o scad. Intervenția acestor hormoni în reglarea motricității în condiții fiziologice este pusă la îndoială, existînd păreri că aceste efecte sînt de tip farmacologic (10). S-a mai demonstrat experimental relaxarea pilorului.

Inhibiția resorbției și a electroliților la nivelul intestinului. Gastrina exercită acest efect doar în cazul administrării unor doze mari. Alături de alți factori endocrini, acest efect ar explica apariția frecventă a diareii în sindromul Zollinger-Ellison și în adenomatoza endocrină multiplă de tip I (sindromul Wermer).

Efectele hemodinamice ale gastrinei. Studiile experimentale au demonstrat că gastrina și pentagastrina cresc, dependent de doză, debitul vascular splanhnic, în special în aria gastrică și pancreatico-duodenală, fără a modifica însă parametrii circulatori generali (frecvența cardiacă, debitul cardiac și T.A.) (11, 12, 33).

Efectul trofic al gastrinei. Pornind de la unele premize clinice, printre care hiperplazia mucoasei gastrice la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison și apariția gastritei atrofice în cazul hipogastrinemiilor, s-a presupus că gastrina are un efect trofic asupra mucoasei gastrice (19). Ulterior, acest efect a fost demonstrat, nu numai pentru gastrină, dar și pentru alți hormoni gastro-intestinali. Studiile efectuate cu aminoacizi marcați au arătat că gastrina stimulează incorporarea acestora în diferite structuri celulare, de unde s-a tras concluzia că hormonul favorizează sinteza de proteine.

La nivelul stomacului, gastrina stimulează sinteza de ADN, efect trofic ce interesează doar aria oxintică, nu și antrul (19). Administrarea experimentală de pentagastrină la șobolani antrectomizați restaurează conținutul de ADN și ARN al mucoasei gastrice și duodenale. Urmărirea incorporării timidinei marcate cu ^{3}H arată creșterea ratei de sinteză a acizilor nucleici. Gastrinele naturale, în primul rînd G-34, dar și G-17, sînt mult mai active în acest sens, decît pentagastrina. Deși ambele forme moleculare sînt active din punct de vedere trofic, se pare că G-34 are un efect mai pronunțat (12, 19). Cercetări efectuate pe voluntari sănătoși au reprodus efectele trofice ale pentagastrinei și gastrinei (19), dar din cauză că aceste rezultate au fost obținute cu gastrină exogenă, confirmarea efectului trofic al gastrinei endogene în condiții normale rămîne de dovedit.

Pe lîngă efectul trofic asupra mucoasei gastrice, gastrina exercită un efect similar asupra altor segmente ale tubului digestiv (duoden, intestinul subțire, colon, pancreas), dar nu și asupra esofagului, ficatului și al organelor extradigestive (19).

Eliberarea gastrinei

Eliberarea gastrinei se efectuează sub influența a 4 mecanisme: excitarea vagală, distensia gastrică, stimularea alimentară și stimularea umorală, dinamica eliberării fiind diferențiată în funcție de mecanismul declanșator (fig. 76). În condiții fiziologice și patologice se realizează modalități intricate de eliberare a gastrinei.

a) *Stimularea vagală* este bine dovedit că determină eliberare de gastrină, atît la animale cît și la om (4, 7, 34, 35, 31). Acest efect este abolit de vagotomie și de dozele mari de atropină (fig. 83), dovedind că se datorează unui mecanism colinergic stimulator (4, 35). În condiții fiziologice, stimularea vagală acționează deci asupra celulelor parietale prin eliberarea atît de gastrină cît și de acetilcolină. La om, prînzul fictiv (ce pune în funcție faza cefalică a secreției gastrice acide) sau hipoglicemia insulinică produc creșterea eliberării de gastrină, efect abolit de vagotomie și blocat de atropină (31, 33, 35). Aplicarea locală (topică) de acetilcolină pe mucoasa antrală la cîine stimulează eliberarea de gastrină. Cercetările recente au furnizat date care sugerează că eliberarea vagală a gastrinei ar dispune și de un mecanism noncolinergic: astfel, atropina în doze mici crește gastrinemia la cîine și la om, iar hipoglicemia insulinică crește gastrinemia la oameni după prînzul fictiv (29, 35). În aceste condiții, atropina probabil blochează fibrele colinergice vagale, dar nu și pe cele noncolinergice, cu transmitere peptidergică (prin bombesină), existența acestor fibre fiind demonstrată în antrul uman și stomacul de șobolan (29). Mecanismul prin care insulina crește gastrinemia după vagotomie nu este elucidat. S-a sugerat rolul epinefrinei (28, 35), deși experimental nu s-a reușit modificarea gastrinemiei prin blocanți α- și/sau β-adrenergici. La bolnavii cu feocromocitom, α-blocanții scad eliberarea de gastrină (28).

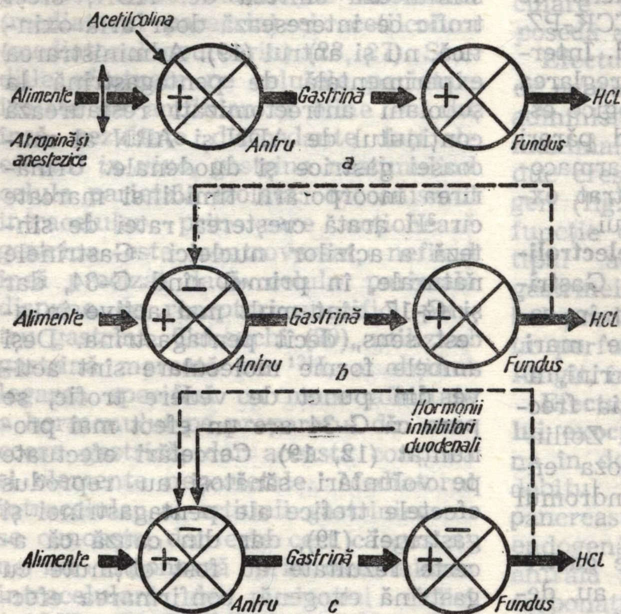


Fig. 83 — Schema mecanismelor controlului descărcărilor de gastrină *a)* acțiunea stimulantă a alimentelor blocată de atropină și de anestezia mucoasei. *b)* inhibarea descărcării de de *feedback* negativ exercigastrină printr-un mecanism tat de aciditatea sucului gastric (săgeată discontinuă), *c)* hormonii duodenali (secretina CCK, enterogastronul) exercită acțiune inh'bitoare simultană asupra antrului (eliberarea de gastrină) și asupra fundusului gastric (secreția de HCl) (săgeata continuă).

b) *Distensia gastrică* provoacă efecte diferite la animale și la om. La cîine, distensia izolată a antrului și a regiunii fundice eliberează gastrină (5, 33, 35), efect ce poate fi blocat de atropină, ceea ce dovedește că este mediat de un reflex colinergic local (reflex piloro-oxintic) (5). În schimb, la om distensia stomacului intact stimulează secreția

gastrică acidă, dar nu crește semnificativ gastrinemia (32, 35).

c) *Stimularea alimentară* a descărcărilor de gastrină a fost demonstrată pentru o serie de alimente cu compoziție chimică diferită (proteine, hidrolizate de proteine, peptone). Dintre aminoacizi cei mai activi sînt triptofanul și fenilalanina, care stimulează atît secreția gastrică acidă, cît și eliberarea de gastrină (33, 35). Administrarea lor intravenos sau direct în intestinul subțire crește doar secreția gastrică acidă, fără eliberare de gastrină, dovedind că este vorba de un mecanism chimic și nu umoral. Creșterea gastrinemiei serice prin stimulare alimentară se face predominant pe seama G-17, cu acțiune mai puternică asupra secreției acide (35).

Corelația dintre creșterea gastrinemiei și răspunsul secretor acid integrat este semnificativă statistic. Studiile dinamice au indicat că G-17 este mediatorul major al secreției acide postprandiale, administrarea aminoacizilor sau peptonelor, împreună cu distensia gastrică, amplificînd eliberarea gastrinei. În schimb, este nesigur că gastrina ar fi implicată și în faza intestinală a secreției, deoarece infuzia directă de alimente în duoden crește gastrinemia, în timp ce peptonele nu produc același răspuns (35). Un argument pentru intervenția gastrinei în faza intestinală a secreției gastrice ar fi creșterea gastrinemiei după alimentație la bolnavii cu operație de tip Bilroth.

Alcoolul aplicat local produce eliberarea gastrinei la cîine, efect inconsistent la om (12), iar cofeina, care stimulează secreția gastrică acidă, nu modifică gastrinemia (33).

d) *Stimularea umorală* a eliberării de gastrină a fost dovedită pentru calciu și unii hormoni gastrointestinali.

Calciul crește eliberarea de gastrină atît administrat local cît și intravenos. Deși se cunoaște implicarea calciului în numeroase sisteme secretorii, mecanismul intim prin care ionii de calciu eliberează gastrina, nu este încă elucidat (23). De altfel, intervenția calciului în stimularea secreției gastrice acide este complexă, ionii de calciu avînd și un efect direct asupra celulelor parietale, la nivelul cărora activează anhidraza și potențează efectul histaminei (23). Răspunsul secretor gastrinic este deosebit de exprimat la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, efect care stă la baza unui test secretor pentru diferențierea acestui sindrom de alte hipergastrinemii.

Bombesina, polipeptid izolat din pielea de broască, este un stimulent puternic al eliberării de gastrină (35), prin intervenția unui mecanism vagal de tip peptidergic (29). În sfîrșit, după cum s-a mai menționat, intervenția sistemului simpatoadrenergic în eliberarea gastrinei este controversată.

Inhibiția secreției de gastrină

Inhibiția secreției de gastrină se realizează prin mecanisme multiple: inhibiție vagală, inhibiție prin HCl și inhibiție chimică (prin polipeptide) (fig. 76).

a) *Inhibiția vagală* se explică prin faptul că vagul, alături de fibre stimulatoare colinergice și noncolinergice (peptidergice), conține și fibre inhibitoare asupra eliberării de gastrină. Această afirmație se bazează pe constatarea că atropina crește eliberarea de gastrină după hipoglicemie insulinică, precum și pe creșterea gastrinemiei după unele forme de vagotomie (7, 31, 35), deși aceste rezultate nu au fost întotdeauna concordante (31). Dovada directă a posibilității inhibiției eliberării de

gastrină prin mecanism vagal ar fi faptul că analogii acetilcolinei (betanechol), inhibează eliberarea gastrinei produsă de bombesină la cîine (35). La bolnavii cu ulcer duodenal, la care au fost practicate diferite tipuri de vagotomie, gastrina prezintă creşteri variabile peste nivelul preoperator în funcţie de tipul operaţiei: vagotomia tronculară, excluzînd atît fibrele stimulatoare cît şi cele inhibitoare, produce o creştere mai moderată a gastrinemiei decît vagotomia selectivă sau supraselectivă, prin care se înlătură doar fibrele stimulatoare, nu şi cele inhibitoare. Completarea intervenţiei cu antrectomie aboleşte acest fenomen. Concluzia acestor rezultate este că fibrele colinergice inhibitoare sînt repartizate la nivelul fundusului, eliberarea de gastrină făcîndu-se pe seama rezervelor antrale şi nu extragastrice, astfel explicîndu-se lipsa sau răspunsul moderat gastrinic după vagotomie tronculară.

b) *Aciditatea gastrică*, atît în condiţii normale cît şi în patologie (ulcerul duodenal), inhibează toţi stimulenţii care produc direct eliberarea de gastrină din celulele G antrale. Scăderea pH-ului luminal sub 2,5 este suficientă pentru suprimarea eliberării de gastrină în proporţie de peste 80%, printr-un mecanism de *feedback* negativ. Acţiunea inhibitoare a HCl se manifestă predominant în faza de stimulare a eliberării de gastrină, efectul fiind minim sau absent în condiţiile repausului digestiv şi, deci, nu afectează gastrinemia bazală. Stările prelungite de hipo- sau anaciditate produc însă creşterea gastrinemiei bazale şi stimulate, prin hiperplazia celulelor G, ca efect al suprimării mecanismului de *feedback* negativ (18). Acţiunea HCl afectează direct celulele G, efectul menţinîndu-se şi după anestezia locală sau denervare.

c) *Inhibiţia chimică* a eliberării de gastrină şi a efectului ei asupra celulelor parietale a fost dovedită pentru cel puţin 6 hormoni peptidici: secretină, glucagon, VIP, GIP, somatostatină şi calcitonină. Aceste efecte sînt produse însă de doze farmacologice, de aceea importanţa lor fiziologică şi fiziopatologică rămîne încă nedovedită.

Secretina inhibează secreţia gastrică (motiv pentru care a fost propusă de Grossman pentru tratamentul ulcerului duodenal) şi eliberarea gastrinei, antagonizează efectul stimulant al gastrinei asupra motilităţii gastro-esofagiene, inhibează efectul trofic al gastrinei (stimularea sintezei de ADN) şi reduce fluxul sanguin al mucoasei gastrice (35).

Glucagonul, alături de acţiunea sa principală hiperglicemiantă, inhibează eliberarea gastrinei şi secreţia gastrică acidă stimulată prin pentagastrină şi excitarea vagală; totodată, reduce şi motilitatea tractului gastro-intestinal. Enteroglucagonul, secretat de celulele endocrine de tip A din corpul gastric şi mucoasa duodenală, exercită aceleaşi efecte ca şi glucagonul pancreatic, dar de intensitate mai redusă (22).

Peptidul inhibitor gastric (GIP — *Gastric Inhibitory Peptide*), recent identificat, prezentînd unele analogii structurale cu glucagonul, inhibează eliberarea de gastrină şi secreţia gastrică după hipoglicemie insulinică şi pentagastrină; de asemenea exercită efecte inhibitoare asupra secreţiei de pepsină şi asupra motilităţii gastrice (22).

Peptidul intestinal vasomotor (VIP — *Vasomotor Intestinal Peptide*) are acţiune vasodilatatoare periferică, dar inhibează şi eliberarea de gastrină şi secreţia acidă şi pepsinică stimulată prin pentagastrină şi histamină (22, 12).

Somatostatina, hormon secretat de către celulele D, inhibează eliberarea de gastrină, insulină, glucagon, secretină, CCK-PZ și motilină. Deoarece nivelul circulant al somatostatinei este extrem de scăzut, i se atribuie un rol local, prin efect paracrin (36), fiind demonstrată inhibiția eliberării de gastrină și a secreției gastrice prin administrarea intraluminală a hormonului (9). Secreția de somatostatină crește după administrarea de secretină, bombesină, calcitonină și gastrină (2, 3). Celulele D, fiind distribuite atît în antru cît și în zona oxintică, se presupune că somatostatina, alături de inhibiția eliberării de gastrină, are și efect direct asupra celulelor parietale (3).

Calcitonina produce scăderea, dependentă de doză, a eliberării de gastrină, scădere corelată cu creșterea somatostatinei. Prin acest efect supresiv asupra eliberării de gastrină, s-a sugerat că hormonul ar fi un reglator fiziologic al secreției gastrice. S-a mai preconizat că efectul calcitoninei s-ar realiza prin intermediul calciului, dar s-a demonstrat că dozele de calcitonină ce produc inhibiția eliberării gastrinei nu modifică nici calcemia, nici conținutul în calciu al țesutului antral (2).

Rolul unor *prostaglandine* în reglarea eliberării de gastrină este discutabil. Pînă în prezent, s-a demonstrat că PGE_1, administrată local, inhibează eliberarea de gastrină, pe cînd administrată intravenos este ineficientă (12).

Efecte terapeutice asupra eliberării de gastrină. Terapia ulcerului gastro-duodenal, indiferent de forma ei, se adresează în mod principal scăderii pH-ului gastric, prin neutralizarea HCl secretat, prin blocarea receptorilor, sau prin inhibiția producerii de acid clorhidric. După aplicarea acestor terapii, gastrinemia ar trebui să crească, dat fiind rolul HCl în reglarea eliberării de gastrină și dependența acestui proces de pH-ul intraluminal. Dar, rezultatele determinărilor clinico-experimentale sînt contradictorii. Diferiți autori au raportat că după alcalinizare intragastrică nu se modifică gastrinemia (8, 33). Recent, s-a descris însă posibilitatea creșterii gastrinemiei după terapia antiacidă, cu condiția ca doza și durata administrării combinației antiacide să fie suficient de mari (8). Reeder atrage atenția asupra creșterii gastrinemiei după administrarea antiacidelor cu conținut de calciu (8), dar creșteri ale gastrinemiei apar și după alte preparate (hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu și chiar bicarbonat de sodiu). Alături de scăderea pH-ului intragastric, se presupune că în creșterea eliberării de gastrină ar interveni și hiperosmolaritatea produsă de aceste substanțe (8). Creșterea gastrinemiei după administrare de antiacizi este mai pronunțată la bolnavii cu ulcer duodenal.

Cimetidina administrată intravenos nu modifică gastrinemia la cîine (17), iar la om nu modifică nici gastrinemia bazală și nici răspunsul gastrinic după hipoglicemia insulinică sau stimularea alimentară (13, 11). Scăderea pronunțată a secreției gastrice acide, corelată cu lipsa modificării eliberării de gastrină, au impus cimetidina în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison (11, 20, 33).

Dinamica eliberării și inhibiției secreției de gastrină în reglarea secreției gastrice acide

Eliberarea și inhibiția gastrinei realizîndu-se prin mecanisme complexe, interacțiunea acestora are un rol determinant în reglarea secreției

gastrice acide. În condiții bazale, se consideră că eliberarea gastrinei se află sub controlul inhibiției colinergice (35). Raportul dintre G-17/G-34 (în condiții bazale 2 : 1) reflectă repartizarea elementelor morfologice de-a lungul tractului gastro-duodenal. De altfel, corelația dintre valorile gastrinemiei bazale și valorile integrate ale secreției gastrice bazale este inconsistentă, supusă oscilațiilor intra- și interindividuale. În faza cefalică, stimularea secreției gastrice este colinergic vagală, stimularea alimentară luminală reprezentînd faza gastrică (gastrinică) a secreției, G-17 fiind componenta majoră, răspunzătoare de secreția postprandială. Sensibilitatea individuală a celulelor parietale față de G-17 endogenă face ca valorile secreției acide bazală și stimulate să nu se coreleze întotdeauna semnificativ cu valorile actuale ale gastrinemiei (35). Răspunsul secretor acid depinde și de masa celulelor parietale, iar din punct de vedere anatomo-funcțional se consideră că în general masa celulelor parietale este invers proporțională cu masa celulelor gastrinice. Aceste caractere fiind condiționate genetic (6, 11, 35), heterogenitatea condițiilor fiziologice și fiziopatologice este aparentă.

Bibliografie selectivă

1. BYRNESS D. J., YOUNG J. D., CHRISHOLM D. J., LAZARUS I. — *Brit. med. J.*, 1970, II, 626—29.
2. CHIBA T., TAMINATO T. și colab. — *Gut*, 1980, 21, 94—97.
3. CHIBA T., TAMINATO T. și colab. — *Endocrinology*, 1980, *106*, 1, 145—149.
4. CSENDES A., WALSH J. H., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 257—263.
5. DEBAS H. T., KONTUREK S. J., WALSH J. H. — *Gastroenterology*, 1974, 66, 526—532.
6. ELLIS A., WOODROW J. C. — *Gut*, 1979, 20, 760—762.
7. EMAS S., SVENSSON S. O., LILJA B. — *Surgery*, 1980, *87*, 294—299.
8. FEURLE G. E. — Klin. Wschr., 1977, 55, 1 039—1 042.
9. FIDDIAN-GREEN R. G., PITTENGER G., KOTHARY P. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 305—309.
10. FOX S., BEHAR J. — *Clin. Gastroent.*, 1979, *8*, 1, 37—52.
11. GITNICK G. L. — Current Gastroenterology and Hepatology, Houghton-Mifflin, Boston, 1980.
12. GLASS J. B. J. — Progress in Gastroenterology, vol. III, Grune & Stratton, New York, 1977.
13. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *Gut*, 1964, 5, 103—117.
14. GREGORY R. A., — *Harvey Lect.*, 1968, 64, 121—155.
15. GREGORY R. A., TRACY H. J. — The Chemistry of the Gastrin. Some Recent Advances. International Symposium on Gastrointestinal Hormones (ed. J. C. Thompson), University of Texas Press, 1974, Galveston, Texas.
16. HANSKY J., KORMAN M. G. — *Clin. Gastroent.*, 1973, 2, 275—291.
17. HIRSCHOWITZ B. I., GIBSON R. G. — *Amer. J. Gastroent.*, 1978, 70, 437—447.
18. JOHNSON L. R. — Gut Hormones on Growth of Gastrointestinal Mucosa. In: „Endocrinology of the Gut (ed. Chey W. Y., Brooks S. P.), Charles B. Slack Inc., New Jersey 1974, p. 163—177.
19. LANKISCH P. G. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 773—784.
20. MARSHALL B. J., SETTLES R. H. — *Postgrad. Med.*, 1980, 68, 1, 39—50.
21. PEARSE A. G. E. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1980, 9, 211—22.
22. PHILIPP J. — *Med. Klin.*, 1976, *71*, 48, 2 093—2 102.
23. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, București, 1978.
24. PUȘCAȘ I., CHIU A. și colab. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1980, *17*, 1, 57—75.
25. SAMLOFF M. I. — Genetic and Other Heterogeneities in Ulcer Disease, *Drug Ther.*, 1979, 20—21.
26. SCHAPIRO H., ROSATO F. E., JACKSON N. J., DREILING D. A. — *Amer. J. Gastroent.*, 1979, 71, 53—60.
27. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
28. STADIL F., REHFELD J. E. — *Gastroenterology*, 1973, 65, 210—215.
29. SUNDLER F., HAKANSON R., LEANDER S. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 517—543.
30. TAKEUCHI K., SPEIR G. R., JOHNSON L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 3, E 284—E 294.

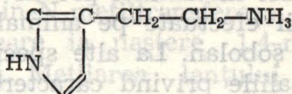
31. WALSH J. H., YALOW R. S., BERSON S. A. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 16—21.
32. WALSH J. H. — Interpretation of Serum Gastrin Values. In „Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management" (ed. Sleisenger M. H., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1973.
33. WALSH J. H. — Gastrointestinal Peptide Hormones and Other Biologically Active Peptides. In: „Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management". ed. a II-a (ed. Sleisenger M. H., Fordtran, J. S.). W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1978, p. 107—147.
34. WALSH J. H., GROSSMAN M. I. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 1 324—1 334.
35. WALSH J. H., LAM S. K. — *Gastroent.*, 1980, 9, 3, 567—591.
36. WALSH J. H., TOMPKINS R. T., TAYLOR I. L., LECHAGO J., HANSKY J. — *Ann. intern. Med.*, 1979, *90*, 5, 817—828.
37. YALOW R. S., BERSON S. A. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 1—14.

Histamina

Stimularea secreţiei gastrice acide prin histamină a fost descrisă de Popielski încă în 1920 (37). De atunci, implicaţiile histaminei în secreţia gastrică şi ca mediator al unor reacţii anafilactice au fost studiate în mod intensiv, dar rolul exact şi mecanismul de acţiune al substanţei au rămas controversate. În ultimele 3 decenii au fost emise o serie de ipoteze privind rolul histaminei în secreţia gastrică acidă (38), bazate pe argumente experimentale temeinice şi, cu toate acestea, unii nu acordă histaminei decît rol farmacologic sau cel mult fiziopatologic (38), în timp ce alţii susţin rolul central al histaminei în secreţia gastrică, propunînd diferite modele ipotetice de acţiune a substanţei, (12, 21, 22, 35). De aceea, ipotezele privind rolul histaminei şi integrarea ei în procesul secretor al celulei parietale, precum şi interacţiunile cu hormonii gastro-intestinali şi acetilcolina sînt marcate de un caracter speculativ (38).

Structura şi biosinteza histaminei

Histamina-amină biogenă formată prin decarboxilarea enzimatică a histidinei — are următoarea formulă: mulă:



Celulele histaminoformatoare sînt mastocitele, bazofilele, trombocitele şi, la unele specii, celulele enterocromafine ale sistemului APUD (37, 38, 9, 16, 35). Răspîndirea acestor elemente celulare este ubicvitară, eliberarea histaminei făcîndu-se prin multiple mecanisme (imunologice, traumatice, secretagogi, calciu, substanţe farmacologice) (9, 15, 19, 37, 38, 66).

Biosinteza histaminei se realizează prin acţiunea a 2 enzime care degradează histidina: o decarboxilază nespecifică, identificată în mastocite, ficatul fetal, tumorile mastocitare, mucoasa gastrică de şobolan şi iepure (12), care acţionează asupra L-aminoacizilor, are o slabă specificitate pentru histidină, acţionînd şi asupra altor aminoacizi şi amine (DOPA, 5-OH-triptamina şi L-fenilalanina) şi deţine un rol incert în sinteza histaminei şi histidindecarboxilaza specifică, ce acţionează în prezenţa piridoxalfosfatului şi are activitate de 100 de ori mai mare la şobolan decît nivelul găsit la cîine şi om (12, 37). Recent, Soll a izolat din mucoasa gastrică de şobolan celule conţinînd histamină şi histidindecarboxilază, cu caractere morfologice şi biochimice ale elementelor APUD (captează şi decarboxilează precursori aminici), dar care, spre deosebire de mastocitele adevărate,

nu prezintă receptori pentru imunoglobinele E și nu eliberează histamină după expunere la substanța 48/80 (61).

Histidindecarboxilaza specifică se găsește la nivelul porțiunii glandulare a stomacului (12, 35), iar activitatea ei este direct proporțională cu concentrația tisulară a histaminei la acest nivel. Atît concentrația histaminei, cît și activitatea histidindecarboxilazei, scad progresiv dinspre regiunea fundică spre antru. Activitatea enzimei scade în condiții de inaniție și crește după alimentație, creșterea fiind paralelă cu augmentarea nivelului tisular de histamină și a secreției gastrice acide (12). Depleția mucoasei de conținutul ei în histamină duce la creșterea activității enzimatice, denotînd existența unui mecanism de reglare de tip *feedback* (35). Inhibiția histidindecarboxilazei prin compuși farmacologici (derivați imidazolici) duce la scăderea secreției gastrice acide la animale, demonstrînd participarea histaminei sintetizate în mucoasa gastrică la secreția acidă (68).

Secretagogii cunoscuți, exceptînd histamina, cresc activitatea histidindecarboxilazei, iar histamina exogenă scade activitatea enzimei. Gastrina, pentagastrina și colecistokinina cresc direct activitatea histidindecarboxilazei, iar stimularea colinergică directă sau indirectă (prin acetilcolină, urecolină, respectiv, hipoglicemia insulinică) crește activitatea enzimei, probabil, tot prin eliberare de gastrină (35, 32), întrucît aceasta nu se modifică la șobolanii antrectomizați după stimularea colinergică; de asemenea inhibiția histidindecarboxilazei după administrarea de histamină exogenă se poate interpreta ca un rezultat al inhibiției eliberării gastrinei antrale (35). Secretina, deși inhibează puternic secreția gastrică stimulată prin histamină, nu modifică activitatea histidindecarboxilazei, de aceea s-a tras concluzia că histamina endogenă nu ar fi implicată în secreția acidă (33). Totodată secretina, deși blochează efectul de stimulare a gastrinei asupra secreției gastrice acide, nu influențează eliberarea histaminei din mucoasă și creșterea activității histidindecarboxilazei sub efectul gastrinei (37). În echimb la șobolanii antrectomizați s-a demonstrat că insulina crește secreția gastrică acidă fără eliberarea histaminei și modificarea activității histidindecarboxilazei (23). Concluzia acestor autori este că histamina, deși sintetizată în cursul stimulării secreției gastrice acide, este fie degradată rapid, fie eliberată în circulație fără a influența funcția celulelor parietale (32, 33, 37). Identificarea ulterioară a receptorilor de tip H_2, a infirmat această ipoteză, dovedind rolul histaminei în secreția gastrică acidă (21, 22, 35, 58).

Formarea de histamină în mucoasa gastrică este un proces dinamic condiționat de disponibilitatea substratului enzimatic (histidina), producerea de histamină fiind instantanee în cazul în care histidina este prezentă. Convertirea histidinei radioactive în histamină se produce într-un interval scurt, sub o oră, proces accelerat sub efectul gastrinei (12). Datorită acestei activități intense și rapide în condiții normale atît stocurile de histamină cît și activitatea histidindecarboxilazei sînt excesive față de cele necesare activității secretorii a celulelor parietale (12, 37), furnizînd explicația rezervei secretorii mari a stomacului.

Majoritatea cunoștințelor asupra biosintezei histaminei provin din investigații efectuate pe animale, mai ales pe șobolan. La alte specii și la om, detaliile privind caracterele ce-

lulelor histaminoformatoare sînt mai puțin cunoscute, iar pe baza activității histidindecarboxilazei s-ar putea crede că mucoasa gastrică este incapabilă să producă cantitățile necesare stimulării constante a secreției acide.

Chiar dacă prezența și activitatea histidindecarboxilazei nu au fost demonstrate la toate speciile, histamina este prezentă în concentrații considerabile în mucoasa gastrică de șoarece, șobolan, cobai, hamster, porc, cîine, nu se găsește în schimb la iepure (12, 38). Prin determinări efectuate în fragmente biopsice, utilizînd procedeul fluorometric, cromatografia, inactivarea enzimatică, spectrometria de masă etc., concentrația histaminei în mucoasa gastrică este apreciată la valori cuprinse la om între 14—23 μg/gr de țesut gastric (37, 38), fiind raportate și valori mai mari, pînă la 40 μg/gr (21).

Metabolismul histaminei

Histamina sintetizată în mucoasa gastrică este metabolizată pe 4 căi;

a) Degradarea enzimatică se poate realiza prin oxidare și prin metilare.

Oxidarea histaminei se produce prin acțiunea diaminooxidazei, enzimă al cărei nivel este extrem de redus la nivelul mucoasei gastrice, de aceea se admite că această cale de degradare este de importanță minoră.

Metilarea histaminei — calea majoră a catabolismului histaminei din mucoasa gastrică — se poate produce în 2 feluri, după cum radicalul metil se anexează inelului imidazolic sau lanțului lateral. Metilarea inelului imidazolic este catalizată de histamin-N-metiltransferaza, reacție prin care ia naștere 1,4-metilhistamină. Metilarea lanțului lateral este catalizată de o enzimă necaracterizată încă (37). Derivații metilați ai lanțului lateral stimulează mult mai slab sau de loc secreția gastrică, în timp ce substituirea inelului imidazolic generează derivați mai activi decît histamina (37, 38). Lorenz evidențiază reglarea de tip *feedback* a activării și inhibiției metiltransferazei prin acești derivați metilați (38). Participarea acestor derivați metilați în reglarea secreției gastrice a fost intensiv investigată (12, 38, 39, 40) și se consideră că metilarea histaminei constituie un mecanism de reglare al răspunsului secretor. Ca donatori de metil, servesc S-adenozilmetionina și S-adenozilhomocisteina (37, 38).

Inhibiția farmacologică a enzimelor de degradare a histaminei (aminoguanidina fiind un inhibitor al diaminooxidazei, iar clorpromazina al histamin-N-metiltransferazei) produce creșterea secreției acide la animalele de experiență prin prelungirea timpului de înjumătățire a histaminei, ceea ce constituie o altă dovadă a implicațiilor histaminei în secreția gastrică acidă (12).

b) Legarea de receptorii histaminici — un domeniu pasionant al cercetărilor farmacologice din ultimul deceniu — constituie un proces ciclic, dinamic, avînd un *turnover* deosebit de rapid.

c) Eliberarea histaminei în circulație și sucul gastric a fost multă vreme incertă deoarece încercările de a evidenția histamina în circulația sistemică sau în sîngele arterial și venos gastric au rămas fără rezultat pînă la utilizarea histaminei marcate cu C^{14}, care a permis identificarea materialului marcat. Astfel, injectarea de histamină marcată la cîine (6 μg/kg) este urmată de creșterea concentrației acestei amine atît în sîngele arterial sistemic cît și în sîngele venos gastric (38). Determina-

rea *clearance*-ului histaminei a evidențiat că aproximativ 1/3 din histamină este eliminată prin mucoasa gastrică la un singur pasaj, diferența concentrației a.v. a substanței confirmînd trecerea ei prin mucoasa gastrică. Histamina eliberată prin administrarea secretagogilor (pentagastrină) poate fi și ea determinată în sînge, prin tehnica fluorometrică și cromatografică, găsindu-se un nivel sanguin de 0—1 ng/ml.

O altă cale de eliminare a histaminei este prin sucul gastric. Determinările efectuate în ultimii 10 ani, utilizînd metode din ce în ce mai sensibile (metoda fluorometrică, biodeterminarea prin contracția ileonului de cobai, degradarea prin metiltransferază purificată din creierul de cobai, cromatografia) (38), au dat rezultate parțial controversate. Prin aceste metode concentrația histaminei în sucul gastric a fost găsită între 1—20 ng/ml la om și între 1,1—6,7 ng/ml la cîine (38). Stimularea maximală a secreției gastrice cu pentagastrină și acetilcolină sau betanechol determină creșterea cu peste 100% a concentrației histaminei din sucul gastric (12, 37, 38). Nivelul histaminei din suc tinde să scadă paralel cu creșterea secreției acide, de unde Code trage concluzia că mucoasa gastrică reprezintă o barieră pentru trecerea histaminei în suc, tendința funcțională a mucoasei fiind conservarea conținutului de histamină (12).

d) Recaptarea histaminei de către mastocite a fost descrisă *in vitro* la mastocitele peritoneale izolate și, ulterior, în cadrul unor fenomene imunologice (limfocitele, bazofilele și mastocitele fiind prevăzute cu receptori histaminici) (44). Importanța și prezența acestei căi de metabolizare a histaminei *in vivo* la nivelul mucoasei gastrice este necunoscută.

Inactivarea histaminei, atît a celei exogene (alimentară și sintetizată în intestin de către bacterii), cît și a celei sintetizată de diferite organe se face, parțial, prin eliminare renală și, parțial, prin degradare la nivelul ficatului. Determinarea histaminemiei prin metoda fluorometrică din sîngele pre- și posthepatic a demonstrat că printr-un singur pasaj, ficatul elimină 65—75% din histamina circulantă. La nivelul celulei hepatice, histamina se transformă, sub efectul metiltransferazei, în metilhistamină, iar în prezența monoaminooxidazei în metilimidazolacetaldehidă, degradată ulterior în acid metilimidazolacetic. De altfel și ficatul, prin prezența elementelor mezenchimatoase, este un producător de histamină, conținutul lui în histamină fiind de 3,9 µg/gr de țesut, mai redus față de nivelul gastric al histaminei, dar ținînd cont de volumul mare al ficatului fiind totuși o cantitate reprezentativă (62). La cirotici ficatul eliberează o cantitate mai mare de histamină și extrage o cantitate mai redusă din histamina circulantă (40—45% față de 65—75%) (62).

La animalele de experiență și la om, principalii metaboliți urinari ai histaminei sînt acidul indolacetic, acidul metilindolacetic și acidul ribozidindolacetic, iar histamina liberă se găsește în urină doar într-o cantitate minimă. Sursele acestor metaboliți sînt multiple. Determinările experimentale arată că apariția metaboliților histaminei în urină după alimentație este legată de aportul exogen sau formarea intestinală a histaminei și nu este corelată cu modificările secreției acide (12). Astfel, la cîine prînzul fictiv crește secreția acidă fără modificarea eliminării histaminei și invers, trecerea alimentelor direct în jejun duce la apariția metaboliților urinari, fără a afecta secreția acidă (12). De altfel, stimularea cu pentagastrină nu mă-

rește eliminarea de histamină, iar la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, histamina nu se elimină în cantități crescute, deși secreția acidă este imensă. De fapt eliminarea urinară a metaboliților histaminei reflectă întregul metabolism al acestei importante amine biogene în organism, în cadrul căruia histamina de proveniență gastrică este redusă și mascată.

Efectele histaminei asupra secreției gastrice

Studiile fiziologice și farmacologice au evidențiat multiplele acțiuni ale histaminei și totodată au condus la recunoașterea existenței celor 2 receptori (H_1 și H_2), care mediază efectele histaminei la nivelul organelor-țintă. Similar altor amine biogene (adrenalina, noradrenalina) și mediatori (acetilcolina), histamina exercită două tipuri de efecte, fiecare reprodus de anumiți agoniști și blocat de antagoniști ce se disting prin selectivitate și specificitate (7, 18). În trecut s-a considerat că, în ciuda răspîndirii ubicvitare, histamina nu are nici un rol fiziologic în afară de medierea secreției gastrice acide. Studiile ulterioare au demonstrat însă existența unor efecte multiple, acordînd histaminei rolul unui veritabil hormon local, cu efect paracrin (realizat prin difuziunea simplă a mediatorului prin spațiul intercelular, de la celula-sursă la celula-țintă) (21, 22). Deoarece prezentarea pe larg a principalelor acțiuni fiziologice ale histaminei ar depăși intențiile acestui volum, în continuare vor fi menționate doar efectele histaminei asupra secreției gastrice.

Histamina se sintetizează la nivelul unor celule specializate din mucoasa gastrică (mastocite? celule endocrine?), dispuse în special la nivelul ariei oxintice, în vecinătatea capilarelor. Cunoștințele privind eliberarea histaminei în condiții fiziologice sînt lacunare, întrucît rezultatele experimentale sînt deseori contradictorii și nerelevante. Dacă acceptăm că un anumit număr de celule formatoare de histamină este asociat cu un număr proporțional de celule parietale, corelația dintre conținutul în histamină al mucoasei și nivelul secreției gastrice acide ar trebui să fie pozitivă, fapt care nu a fost demonstrat experimental. Valorile secreției gastrice acide permit într-o oarecare măsură segregarea populației normale, de cei cu ulcer gastric cu secreție acidă scăzută și, respectiv, cu ulcer duodenal cu hiperaciditate, dar conținutul în histamină al mucoasei acestor loturi nu reproduce aceste variații, neexistînd o corelație matematică între răspunsul secretor stimulat cu pentagastrină și nivelul tisular al histaminei (12, 38). Încercările privind estimarea eliberării histaminei sub efectul secretagogilor au rămas fără rezultate pînă nu demult, datorită degradării rapide a histaminei, eliberării ei în circulație și a recaptării de către mastocite, precum și a lipsei unor metode suficient de sensibile de determinare (38, 66). În ultimul timp însă s-a demonstrat că pentagastrina eliberează histamina din mucoasa gastrică printr-un proces dependent de doză, administrarea pentagastrinei spoliind rezervele de histamină ale mucoasei. Recent s-a evidențiat și eliberarea histaminei din mastocitele peritoneale de șobolan de către acetilcolină (16). Eliberarea de histamină se produce și prin mecanisme imunologice, acestea însă se pare că nu funcționează la nivelul mucoasei gastrice, unde celulele histaminoformatoare sînt lipsite de receptorii Ig E (61). Ionii de calciu eliberează și ei histamina din mastocitele peri-

toneale (15, 19), efect ce poate fi blocat prin cAMP și analogii săi sintetici (dibutiril-cAMP), mecanismul acestui efect fiind probabil modificarea permeabilității de membrană. Nu numai calciul extracelular, ci și eliberarea în citosol a calciului stocat în diferitele structuri subcelulare, duce la depleția celulară a histaminei, care, similar altor efecte ale calciului, poate fi blocată de ioni de magneziu (19). Substanțele iodate de contrast, utilizate în radiodiagnosticul clinic, eliberează histamină probabil prin mecanism imunologic, avînd ca expresie clinică creșterea secreției gastrice acide după colecistografii și urografii (45).

Majoritatea acestor studii s-au efectuat pe animale sau pe celule peritoneale izolate, de aceea, extrapolarea lor în fiziologia umană este riscantă. Studiile farmacologice recente au oferit date indirecte privind mecanismele de eliberare a histaminei. Astfel inhibitorii receptorilor de tip H_2 antagonizează nu numai efectul stimulator al histaminei asupra secreției gastrice acide, dar și efectul gastrinei, acetilcolinei și insulinei, indicînd că histamina este implicată în toate formele de secreție gastrică acidă (21, 22). Pe baza acestor considerente farmacologice, s-au elaborat două ipoteze: prima, cea a mediatorului comun final (Code) (12), conform căreia gastrina și acetilcolina eliberează histamină, care, la rîndul ei, transmite stimulul secretagog celulei parietale și cea de a doua (Grossman și Konturek) (21, 22, 35) care susține că histamina nu este eliberată nici de gastrină, nici de acetilcolină, ci este secretată în mod continuu, conferind un fond de sensibilizare a celulelor parietale față de secretagogi, ipoteză argumentată prin studiile efectuate pe celulele parietale izolate (22, 58).

Efectele histaminei asupra secreției gastrice acide. Determinările secreției gastrice acide la animale și la om, precum și studiile pe celule parietale izolate (21, 22, 35, 37, 55) au demonstrat clar că histamina exogenă este unul dintre stimulenții cei mai puternici ai secreției gastrice acide, prin acțiune directă asupra celulelor parietale (37, 63). Datorită acestei proprietăți, histamina a fost utilizată încă din 1927 pentru studiul secreției gastrice acide stimulate din inițiativa lui Bockus și Bank (63), ulterior Kay introducînd testul augmentat, sau stimularea maximală cu histamină, iar Lambling și Bernier stimularea minimală cu histamină (45).

Efectul histaminei după administrarea s.c. sau i.v. este dependent de doză (35, 37, 63), răspunsul secretor obținut fiind proporțional cu masa celulelor parietale (10). Studiul relației doză-răspuns dintre histamină și secreția gastrică acidă a demonstrat că doza minimală de histamină care produce o creștere semnificativă a secreției acide este de 0,01 mg/kg, iar cea maximală de 0,04 mg/kg în cazul histaminei fosfatice, sau de 0,025 mg/kg în cazul histaminei clorhidrice. Doza maximală de histamină realizează o concentrație plasmatică de 4,1—6,3 ng/ml, mult superioară nivelului fiziologic de histamină, care oscilează, pe baza determinărilor fluorometrice și cromatografice, între 0,1 ng/ml (1). Dozele inferioare celei minimale nu declanșează un răspuns secretor semnificativ și reproductibil, iar creșterea dozei maximale nu produce elevarea corespunzătoare a secreției acide (45, 63). Deși corelată cu masa celulelor parietale, secreția maximală după histamină nu reprezintă decît 80—85% din capacitatea acidosecretoare totală a stomacului, deoarece administrarea concomitentă de alți secretagogi în

dozele uzuale (pentagastrină, calciu) declanşează un răspuns secretor supramaximal, semnificînd, alături de implicaţia histaminei, existenţa interacţiunilor amplificatoare dintre secretagogi (37, 45, 55). Creşterea secreţiei gastrice acide produsă de histamină se face pe seama ambelor componente: concentraţia H^+ creşte prin efectul direct al histaminei asupra celulelor parietale, iar volumul secreţiei creşte predominant pe seama vasodilataţiei din mucoasa gastrică, ambele efecte fiind mediate de receptorii H_2. În consecinţă, toţi parametrii de laborator ai secreţiei gastrice acide (volumul, concentraţia H^+ şi debitul clorhidric orar) vor suferi modificări semnificative în urma stimulării cu histamină.

Datorită efectelor nedorite ale histaminei testarea secreţiei gastrice cu histamină este din ce în ce mai puţin utilizată, stimularea cu pentagastrină dînd rezultate comparabile cu cea histaminică. Ca o alternativă, s-a introdus stimularea secreţiei cu histalog (un analog sintetic al histaminei), cu efect similar asupra secreţiei gastrice, dar cu efecte secundare mai puţin pronunţate (37, 45). Tehnica de efectuare şi valoarea clinică a testării secreţiei gastrice cu histamină este descrisă în capitolul referitor la evaluarea secreţiei acide.

Răspunsul secretor gastric după administrarea histaminei apare după 15—20 de minute, atinge nivelul maxim între 20—60 de minute după administrarea s.c. şi 30—45 de minute după administrarea i.v., după care secreţia gastrică revine treptat la valorile bazale. La animalele de experienţă şi la om, creşterea secreţiei gastrice produsă de histamină poate fi blocată prin anticolinergice, blocanţi ai receptorilor de tip H_2 şi inhibitori ai anhidrazei carbonice. Afectarea secreţiei gastrice maximale de către aceşti agenţi este variabilă, anticolinergicele neselective reduc debitul clorhidric maximal cu 30—40% (70), anticolinergicele selective (blocanţi ai receptorilor muscarinici de tipul pirenzepinei) cu 40—65%, antagoniştii receptorilor H_2 (cimetidina, metiamida, burimamida) cu 80—90% (28), iar inhibitorii anhidrazei carbonice cu 90—100% (45). Aceste date, pe lîngă importanţa lor farmacologică şi terapeutică, ilustrează şi participarea histaminei în toate tipurile de secreţie gastrică. Vagotomia, prin înlăturarea componentei colinergice a secreţiei gastrice, reduce răspunsul secretor maximal după histamină cu 50% (21, 34, 35).

Secretina şi somatostatina, deşi blochează secreţia gastrică stimulată prin gastrină, nu influenţează secreţia posthistaminică şi nici activarea histidindecarboxilazei şi eliberarea de histamină produsă de gastrină (11, 23).

Discriminarea bolnavilor cu ulcer duodenal sau ulcer gastric de cei cu valori secretorii normale este doar orientativă, datorită suprapunerii valorilor secretorii individuale; de altfel s-a menţionat înainte că la aceste loturi nu s-au găsit diferenţe privind conţinutul în histamină şi capacitatea histaminosecretoare a stomacului (37, 63). Valorile secreţiei bazale şi stimulate cu histamină şi pentagastrină, la bolnavii cu ulcer duodenal şi persoane sănătoase, se suprapun în 2/3 din cazuri, ceea ce înseamnă că doar 1/3 din bolnavii cu ulcer duodenal prezintă valori mari ale secreţiei, sugestive pentru diagnostic. Aceeaşi suprapunere valorică se înregistrează şi în cazul ulcerului gastric. De aceea, valoarea clinică şi diagnostică a testării cu histamină este limitată, iar unele date cifrice, definite drept concluzive pentru diagnostic, sînt arbitrare. Totuşi, se consideră că un răspuns posthistaminic sub 12 mEq/h ar exclude un ulcer

duodenal (64), iar valorile de peste 35 mEq/h ar fi orientative pentru prezența acestuia. Răspunsul secretor după histamină are tendința să crească cu evoluția la cei cu ulcer duodenal, la cei cu ulcer gastric existînd o tendință opusă (64).

La bolnavii cu ulcer duodenal, capacitatea acidosecretoare a stomacului este crescută, creștere datorată fie augmentării masei celulelor parietale, fie sensibilității exagerate a celulelor parietale la histamină și pentagastrină (5). Cauza acestui „tonus histaminic" crescut este necunoscută, hipersensibilitatea la histamină putînd fi explicată teoretic, fie prin creșterea numărului de receptori pentru histamină, fie prin creșterea sensibilității la histamină a sistemului adenilatciclază-cAMP. Hipersensibilitatea la histamină nu se modifică după tratamentul cu antagoniștii receptorilor H_2 (1, 5). La bolnavii cu ulcer duodenal, doza de histamină sau pentagastrină necesară pentru obținerea unui răspuns secretor prestabilit (de obicei 50% din efectul maximal) este mai redusă decît la persoane normale. Unii autori (1) raportează chiar creșterea sensibilității celulelor parietale la histamină după tratament cu blocanți ai receptorilor H_2.

Efectul histaminei asupra secreției de pepsină. Histamina, alături de efectul ei principal asupra celulelor parietale, stimulează secreția de pepsină de către celulele principale. Comparativ cu secreția acidă, creșterea debitului de pepsină este mai moderată. Dinamica modificărilor secreției de pepsină după administrarea histaminei este similară cu cea a secreției acide (21).

Efectul histaminei asupra secreției de factor intrinsec. Factorul intrinsec fiind un produs al celulelor parietale, stimularea cu histamină produce creșterea eliberării lui în sucul gastric (21, 37, 57). Totuși, investigațiile recente au demonstrat că blocanții receptorilor H_2 nu modifică semnificativ concentrația de factor intrinsec din sucul gastric, motiv pentru care se consideră că acest efect al histaminei nu este mediat prin receptorii H_2.

Mecanismele de acțiune ale histaminei

Datele experimentale, obținute *in vitro* și *in vivo* pe animalele de laborator și pe om, precum și recentele investigații pe celule perietale izolate, au dus la o mai bună înțelegere a rolului histaminei în procesul secretor gastric. Studiile farmacologice au permis identificarea receptorilor histaminici și a structurilor intracelulare asupra cărora acționează acest mediator. Din abundența datelor literaturii se conturează unele mecanisme prin care histamina își exercită efectul asupra secreției acide, fără însă să se cunoască toate treptele și secvențialitatea biochimică intracelulară a acestei acțiuni.

Receptorii histaminici. Observațiile clinice și experimentale au condus la recunoașterea a 2 tipuri de efecte histaminice, ceea ce a permis, ca și în cazul mediatorilor adrenergici și colinergici, postularea existenței receptorilor histaminici. Ash și Schild (1966) au caracterizat unele efecte ale histaminei (vasoconstricția și contracția mușchiului neted), care sînt blocate de mepiramină (18, 37), ca efecte mediate de receptorii denumiți de tip H_1. Alte efecte ale histaminei — printre care stimularea secreției gastrice acide și relaxarea uterului de șobolan — rămîn neinfluențate de antagoniștii receptorilor H_1, fiind datorate altor receptori descoperiți și studiați de Black și colab. (1972) și denumiți receptori de tip H_2. De atunci, o avalanșă de lucrări experimentale și clinice au furnizat date privind distribuția re-

ceptorilor de tip H_1 și H_2, contribuind la elucidarea funcției histaminice în organism, iar pe plan terapeutic au fost sintetizați inhibitori deosebit de eficienți ai secreției gastrice acide, care s-au impus rapid în tratamentul ulcerului gastro-duodenal și al altor afecțiuni în care este implicată histamina.

Receptorul, în accepțiunea actuală a termenului, este o entitate funcțional-reactivă a celulei, situată la nivelul membranei, a nucleului sau în citoplasmă (27), care transferă informația stimulului în termenii răspunsului biologic (37). Astfel conceput teoretic, receptorul este o macromoleculă avînd capacitatea de a se lega specific de agentul stimulator, care poate fi un hormon sau o altă substanță endogenă cu rol de mediator, cum ar fi histamina sau acetilcolina. Formarea complexului receptor-hormon sau receptor-mediator inițiază procese biochimice celulare, care își vor găsi expresia în efectul fiziologic al hormonului sau mediatorului respectiv. Studiul cineticii formării complexului receptor-mediator a condus la recunoașterea unor criterii care au permis standardizarea acestui proces, necesară pentru a distinge o interacțiune de tip receptor-mediator de efecte biologice de altă natură (67). Astfel, o interacțiune biologică de tip receptor-mediator trebuie să satisfacă următoarele criterii:

— capacitatea de legare a receptorului să fie saturabilă;

— receptorul să prezinte o afinitate specifică pentru mediator, corespunzătoare cu concentrația fiziologică activă a acesteia;

— interacțiunea moleculară dintre receptor și mediator să fie specifică;

— interacțiunea receptor-mediator să apară numai la nivelul acelor organe asupra cărora mediatorul acționează în mod fiziologic;

— în urma interacțiunii receptor-mediator să fie decelabil un răspuns biochimic sau fiziologic (67).

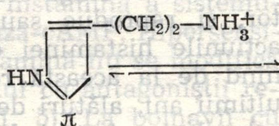
Interacțiunea receptor-mediator are loc pe baza legii acțiunii maselor, depinzînd deci de concentrația mediatorului, numărul și afinitatea receptorilor — caracterizate prin constanta de asociere și disociere a complexului mediator-receptor.

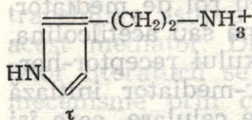
Din cele menționate rezultă că efectele biologice ale histaminei depind de recunoașterea biochimică a moleculei de mediator de către receptorii celulelor țintă (56). Întrucît izolarea și caracterizarea biochimică a acestor receptori nu s-a realizat încă, indentificarea lor se poate face numai prin studiul compușilor chimici care se leagă selectiv de receptor, și reproduc sau antagonizează acțiunile histaminei endogene. Pornind de la această recunoaștere, în ultimii ani, alături de antihistaminicele clasice (astăzi definite ca antagoniști de tip H_1), s-a sintetizat un număr impresionant de compuși cu efect agonist sau antagonist asupra receptorilor de tip H_1 și H_2.

Existența a 2 populații de receptori a pus problema dacă mecanismul chimic al acțiunii histaminei diferă la nivelul acestor receptori (18). Histamina în soluție apoasă există sub 4 forme ionice: monocationică, dicationică, neutră și anionică. La *p*H neutru, 96% din histamină este sub forma cationică monovalentă, structură care este considerată ca fiind cea activă *in vivo* (18, 37). Modificările, chiar și minore, ale structurii monocationice a histaminei produc variații ale efectului fiziologic, constatare care sugerează că receptorii histaminici sînt foarte selectivi în ceea ce privește structura spațială a moleculei de histamină (18, 67). Totodată, s-a demonstrat că situsul activ (sau situsul de legătură) al receptorilor H_1 și H_2 este diferit.

Relaţiile structură-funcţie ale moleculei de histamină. Forma activă, cationică a histaminei reclamă prezenţa unei încărcături electrice pozitive la nivelul N-terminal al lanţului lateral. Testarea activităţii biologice a formei cationice a histaminei şi a derivaţilor săi mono-, di- şi trimetilaţi a demonstrat activitatea agonistă puternică de tip H_1 şi H_2 a primelor 3 forme, trimetilhistamina fiind inactivă. Deci, un prim deziderat pentru activitatea histaminei este existenţa ei sub formă protonată (18, 37).

Histamina monocationică poate exista sub 2 forme tautomere, notate cu N^{τ} şi N^{π}, care diferă între ele prin poziţia dublei legături din inelul imidazolic:





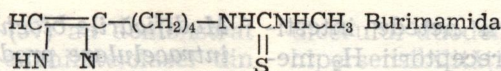
În soluţie apoasă, forma N^{τ} este cea dominantă. Se pare că tautomerismul nu este un prerechizit al efectului H_1 în schimb, această proprietate conformaţională — sub forma variantei N^{τ} — este esenţială pentru stimularea receptorului de tip H_2 (18, 37). Ca model de funcţionare, se propun următoarele mecanisme: receptorul H_1 leagă molecula de histamină dinspre amoniul protonat al lanţului lateral, pentru a se produce legătura trebuind să fie prezent nitrogenul din inelul imidazolic şi lanţul lateral al moleculei să se roteze coaxial; în cazul receptorului H_2, acesta recunoaşte funcţia aminică a tautomerului N^{τ}, prezenţa amoniului protonat la nivelul lanţului lateral fiind şi aici esenţială (37). Pe baza studiilor moleculare orbitale, s-a sugerat că la nivelul receptorilor histamina acţionează ca un donator de protoni, mecanism de altfel similar cu funcţia imidazolului din resturile de histidină ale unor enzime, printre care şi anhidraza carbonică (18, 72).

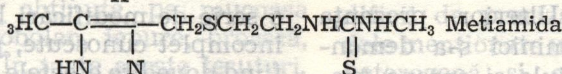
Substituirea inelului heterociclic împarte selectivitatea acţiunii analogilor de histamină. Astfel, 4-metilhistamina este un agonist selectiv H_2, iar 2-metilhistamina este un agonist H_1; de aceea, se consideră că substituirea metilică interferează cu funcţia moleculară a histaminei.

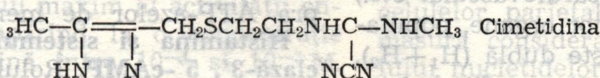
Dar şi unele substanţe care nu au inel imidazolic s-au dovedit a fi agonişti ai receptorilor de tip H_2. Aceste efecte se datorează de asemenea tautomerismului molecular, în care molecula poate funcţiona ca un donator sau acceptor de protoni. O astfel de substanţă este dimapritul, care reproduce *in vitro* 70% din efectul histaminei, fiind însă inactiv asupra receptorilor H_1.

Efectele agoniste şi antagoniste ale acestor compuşi se investighează pe diferite sisteme biologice. Se consideră în mod clasic că efectul agonist H_1 se manifestă prin contracţia ileonului de cobai, iar efectul agonist H_2 prin creşterea secreţiei acide, relaxarea uterului şi creşterea frecvenţei contracţiilor atriului drept de şobolan (18).

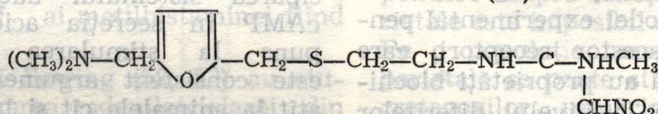
Antagoniştii receptorilor de tip H_2 sînt produşi sintetici avînd structură diferită. Substanţele aparţinînd primei generaţii de antagonişti au ca o componentă comună, nucleul heterociclic imidazolic, lanţul lateral însă este diferit. Redăm mai jos structura acestor substanţe:







Ranitidina este un derivat de aminometilfuran (73):



Activitatea antagonistă a acestor compuși se datorează neutralității lanțului lateral (de vreme ce agoniștii sînt protonați) și tautomerismului inelului imidazolic. Cercetările legate de sintetizarea noilor inhibitori de tip H_2 nu sînt nici pe departe încheiate, sintetizîndu-se mereu noi substanțe, superioare celor de prima generație privind potențialul lor antagonist și eficacitatea terapeutică (73).

Antagoniștii receptorilor de tip H_2 inhibează secreția gastrică bazală și cea stimulată cu histamină, pentagastrină și acetilcolină. Metiamida și burimamida, deși inhibitori puternici, au fost eliminate din practica clinică datorită efectelor lor secundare; cimetidina însă, s-a impus rapid în tratamentul ulcerului gastro-duodenal, actualmente existînd numai în S.U.A. peste 9 000 000 persoane tratate cu cimetidină (2).

Tabelul VII redă principalele substanțe cu efect agonist și antagonist asupra receptorilor H_1 și H_2.

Localizarea tisulară a receptorilor histaminici

Conform clasificării originale, receptorii H_1 sînt cei care mediază con-

TABELUL VII

Efect	H_1	H_2
Agonist	Histamina 2-metilhistamina 2-tiazoliletilamina	Histamina 4-metilhistamina Dimaprit Impromidina
Antagonist	Mepiramina Prometazina	Metiamida Burimamida Cimetidina Ranitidina Tiotidina

tracția musculaturii netede intestinale și bronșice, receptorii H_2 mediind secreția gastrică, relaxarea uterului de șobolan și creșterea frecvenței cardiace. Ulterior, prezența receptorilor histaminici s-a demonstrat și la alte celule și organe (sistemul nervos, mastocite, limfocite, bazofile, sistemul cardiovascular etc.) (37). La nivelul unor organe, populația de receptori este dublă (H_1+H_2), un exemplu în acest sens fiind sistemul cardiovascular (18). În schimb, mucoasa gastrică prezintă o populație omogenă de receptori H_2, de aceea servește ca model experimental pentru studiul acestor receptori, care s-a dovedit că au proprietăți biochimice similare la nivelul diferitelor țesuturi (37, 56).

Identificarea biochimică a receptorilor H_1 *și* H_2 se realizează prin legarea antagoniștilor și agoniștilor specifici de preparate tisulare. În acest scop, s-a studiat legarea mepiraminei și cimetidinei marcate cu tritiu, marcarea izotopică nemodificîndu-le proprietățile farmacologice. Prin aceste studii s-a demonstrat legarea mepiraminei marcate de o fracțiune de membrană din ileonul de cobai și de țesut nervos (18, 56) și legarea cimetidinei marcate de preparatul de creier de șobolan și fracțiunile de mucoasă gastrică de cobai (18, 51). Studii asemănătoare s-au efectuat și cu histamină marcată cu ^{14}C și ^{3}H, ajungîndu-se la concluzia că legarea acestor compuși marcați de țesuturile respective se datorează recunoașterii inelului imidazolic, ceea ce nu dovedește însă univoc existența receptorului respectiv. Separarea și caracterizarea biochimică și structurală a receptorilor nu s-a reușit pînă în prezent (18, 37, 56).

Modificările biochimice intracelulare produse de histamină

Histamina inițiază la nivel celular o serie de modificări biochimice încă incomplet cunoscute, pînă în prezent fiind dovedite efectele sale asupra sistemului adenilatciclază-3′, 5′-cAMP, asupra anhidrazei carbonice și asupra ATP-azelor de membrană.

Histamina și sistemul adenilatciclază-3′, 5′-cAMP. Rolul nucleotidelor ciclice în secreția gastrică acidă a constituit obiectul a numeroase investigații din ultimii ani. Participarea sistemului adenilatciclază-cAMP în secreția acidă ca răspuns la stimularea histaminică este consistent argumentată astăzi atît la animalele cît și la om (6, 37, 52, 53), cAMP fiind considerat ca un mesager intracelular al stimulării histaminice, care își exercită funcția prin capacitatea de a activa diferite enzime sau sisteme enzimatice (proteinkinazele) (6).

Primele încercări pentru demonstrarea rolului cAMP în secreția gastrică au fost efectuate prin administrarea cAMP exogen și a derivaților sintetici (6), rezultatele acestor investigații fiind neconcludente, deoarece efectul net al cAMP asupra secreției gastrice interferează cu anumite manifestări sistemice care maschează creșterea secreției acide, cum ar fi eliberarea de insulină (6). Administrarea unui analog sintetic (dibutiril-cAMP) poate crește secreția gastrică la șobolanul anesteziat, însă creșterea este atribuită debitului sanguin gastric. S-a sugerat că cAMP, acționează nu ca un mediator extracelular, sinergic cu alți secretagogi, ci ca un mesager secundar intracelular.

În etapa următoare a cercetărilor s-a investigat efectul histaminei asupra adenilatciclazei din diferite fragmente tisulare și la diverse specii.

Perrier și Laster (37) au demonstrat primii activarea adenilatciclazei din mucoasa fundică de cobai sub acțiunea histaminei, ulterior, rezultate similare fiind obținute pe mucoasa gastrică de șobolan, iepure, broască, cîine (6, 37). În toate aceste țesuturi, stimularea adenilatciclazei prin histamină este un proces dependent de doză, efectul maxim al activității enzimatice apărînd la o concentrație de histamină între 10^{-4} și 10^{-3} M. Agoniștii și metaboliții histaminei își păstrează parțial proprietatea de a stimula adenilatciclaza, 4-metilhistamina fiind eficientă, iar tautomerii N^{π} și N^{τ} ai metilhistaminei fiind inactivi.

Ruoff și Sewing (52, 53) au studiat activarea adenilatciclazei din mucoasa gastrică de om. Efectuînd determinări din fragmente biopsice provenind din zona oxintică, acidosecretoare și antrală, au reușit activarea dependentă de doză a adenilatciclazei prin histamină, dar numai enzima localizată la nivel fundic a fost sensibilă la histamină, cea antrală sau duodenală fiind insensibilă. Față de valorile normale ale activității enzimatice, bolnavii cu gastrită cronică — confirmată histologic — prezintă o sensibilitate redusă la histamină, iar la cei cu ulcer duodenal sensibilitatea adenilatciclazei fundice este crescută. Agoniștii receptorilor H_1 și antagoniștii acestor receptori nu influențează activitatea adenilatciclazei. Antagoniștii receptorilor H_2 nu afectează activitatea bazală a enzimei, dar inhibează activarea enzimei prin histamină. La animalele de laborator s-a demonstrat că și antagoniștii receptorilor H_1 pot inhiba adenilatciclaza, ceea ce înseamnă că specificitatea acestor receptori nu este atît de exprimată în acest proces ca în cazul secreției gastrice acide (37, 52, 53). Ca o concluzie fiziopatologică, hipersecreția acidă în cadrul ulcerului duodenal s-ar putea datora hipersensibilității adenilatciclazei la histamină (5, 53).

Rolul nucleotidelor ciclice este însă dificil de precizat pentru că metodele menționate utilizează o populație heterogenă și complexă de celule din mucoasa gastrică. Aplicarea tehnicilor de dispersiune și separare a celulelor parietale a facilitat într-o măsură considerabilă elucidarea rolului nucletidelor ciclice, deoarece a înlăturat alte mecanisme — inhibitoare și/sau stimulatoare — care *in vivo* acționează sinergic și a căror pondere asupra funcției celulelor parietale este imposibil de apreciat (58). Pe o populație omogenă de celule parietale se poate studia efectul secretagogilor, urmărind modificările morfologice și metabolice apărute după expunerea lor la efectul stimulării. Stimularea cu histamină, carbachol și gastrină a celulelor parietale produce modificări similare celor descrise după stimularea *in vivo,* caracterizate prin creșterea și înmulțirea elementelor tubuloveziculare și acumularea lor în canaliculii prevăzuți cu microvilozități, care drenează în lumenul glandular (58).

Modificările biochimice produse de secretagogi în celulele parietale se pot estima prin determinarea consumului de oxigen, care este proporțional cu secreția de H^+ și prin acumularea aminopirinei marcată cu ^{14}C, care este un indicator al funcției parietale. Aminopirina este o bază slabă care, în formă neionizată, difuzează rapid prin membrana celulară. În cazul stimulării celulei parietale, aminopirina, ajungînd în mediu acid (cu pH sub 5,0), devine protonat și nu mai este difuzibilă, fiind captată de sistemul tubulovezicular celular. După acțiunea și interacțiunea secretagogilor, după expunerea celulei parietale la inhibitori ai fosfodiesterazei și a analogilor de cAMP (dibuti-

ril-cAMP) se produce atît creşterea consumului de oxigen, cît şi acumularea de aminopirină.

În celulele parietale izolate, histamina produce acumularea intracelulară de cAMP printr-un proces dependent de doză. Gastrina sau carbacholul nu au acest efect, dar adăugate împreună cu histamina augmentează acumularea cAMP, denotînd interacţiunea amplificatoare dintre secretagogi. Creşterea paralelă a consumului de O_2 şi a captării aminopirinei, ca indicatori ai activităţii secretorii, demonstrează că acumularea cAMP este implicată în medierea procesului secretor. Inhibitorii fosfodiesterazei — enzimă care degradează intracelular cAMP — şi analogii cAMP (dibutiril-cAMP) reproduc efectele amintite. Aceste constatări reprezintă criteriile principale pentru care cAMP este considerat mediatorul intracelular al acţiunii histaminice (6, 58).

Sediul şi mecanismul exact al acţiunii cAMP rămîn controversate (fig. 84). Datele experimentale sugerează că una dintre căile majore de acţiune a cAMP este activarea proteinkinazelor. Aceste enzime — evidenţiate în mucoasa gastrică a multor specii — sînt constituite dintr-o parte catalitică, inactivată de o subunitate inhibitoare. Formarea complexului dintre nucleotidul ciclic şi subunitatea inhibitoare activează proteinkinaza, care, la rîndul ei, fosforilează o serie de enzime intracelulare, printre care anhidraza carbonică şi proteinele de membrană, modificînd astfel atît producţia H^+ cît şi permeabilitatea membranei (6). Investigaţii recente efectuate de Puşcaş arată însă că cAMP inhibează, dependent de doză, activarea anhidrazei carbonice de către histamină, fenomen prezent atît pe enzima purificată, cît şi pe cea din mucoasa gastrică. Alături de stimularea adenilatciclazei prin histamină, rezultînd acumularea de cAMP, acest efect al nucleotidului ar putea constitui un mecanism de tip *feedback* în reglarea producţiei H^+ (48).

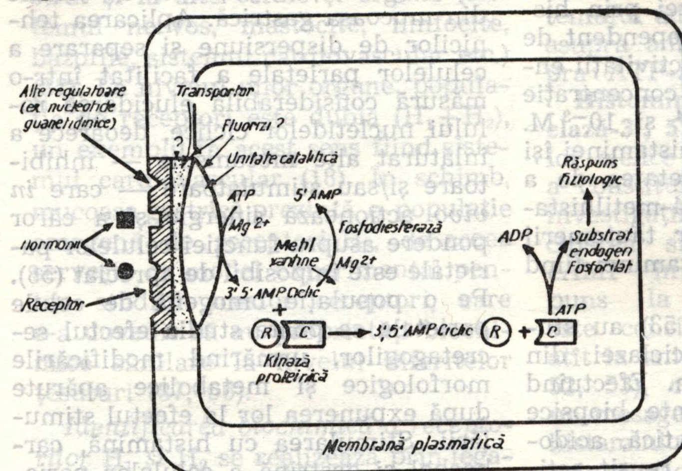


Fig. 84 — Model schematic al sistemului adenilatciclază — cAMP. Subunităţile R şi C ale proteinkinazelor reprezintă componentele reglatoare şi, respectiv, catalitice.

Funcţia de mesager intracelular al cAMP a fost reconsiderată odată cu descoperirea efectului prostaglandinelor. Constatarea că unele prostaglandine (PGE_2, PGE_1) şi analogii lor sintetici dimetilaţi inhibează puternic secreţia gastrică acidă, deşi stimulează adenilatciclaza, a constituit un obstacol în calea acceptării cAMP ca mediator intracelular al efectului histaminic (58). Rezultatele iniţiale

au arătat că acest efect este mai puternic la nivelul elementelor neparietale (74), rezultatele obținute pe celule parietale fiind contradictorii, unii autori raportînd stimularea, alții inhibarea adenilatciclazei (58, 59, 60). Faptul că prostaglandinele inhibează secreția gastrică acidă stimulată prin histamină, gastrină, acetilcolină, bombesină și colecistokinină, fără să influențeze secreția de pepsină, sugerează că ele acționează direct asupra celulelor parietale (43), intervenind în faza intracelulară a secreției acide. Studii mai noi raportează inhibiția adenilatciclazei din celulele parietale (43, 58, 60). Spre deosebire de adenilatciclaza stimulată de histamină, enzima asupra căreia acționează PGE_2 și PGE_1 nu este inhibată de cimetidină (43). Consecutiv acestor rezultate, s-a sugerat că la nivelul celulei parietale, există două sisteme adenilatciclază-cAMP, unul activat de histamină și celălalt influențat de prostaglandine.

Recent s-a identificat un nou metabolit al acidului arahidonic, prostaciclina (PGI_2), care se formează în mucoasa gastrică și este un inhibitor puternic al secreției gastrice. Derivații metilați sintetici ai acestei substanțe inhibează stimularea adenilatciclazei prin histamină, dar în concentrații de 100 de ori mai mari decît PGE_2. Pe alte țesuturi (adipocite, trombocite) s-a demonstrat că PGI_2 în doze mici inhibează formarea de cAMP, iar în doze mari stimulează producerea nucleotidului, observația sugerînd că există receptori diferiți pentru medierea efectului prostaglandinic (60). Pușcaș a demonstrat recent că derivații metilați ai PGE_2 inhibează activarea anhidrazei carbonice produsă de histamină. Stabilirea rolului exact al prostaglandinelor în funcția celulelor parietale necesită noi investigații (43).

Într-o recentă sinteză a mecanismului secreției gastrice acide, Forte trage concluzia că cAMP, deși implicat în mod cert în procesul secretor acid, nu reprezintă totuși faza finală a producerii secreției acide (17).

Activarea directă a anhidrazei carbonice. Rolul central al anhidrazei carbonice în producerea secreției gastrice acide a fost descoperit de Davenport în 1939 (13). Enzima, sub forma a 2 izoenzime (B și C), este prezentă din abundență în citoplasma celulelor parietale, în vecinătatea sistemului tubulovezicular (36). Carboanhidraza catalizează reversibil hidratarea CO_2, reprezentînd astfel sursa principală a H^+ ce urmează a fi eliminați din celulă prin pompa de ioni dependentă de ATP-azele de membrană. Cercetările efectuate de Pușcaș au demonstrat că histamina este un activator direct puternic și reversibil al anhidrazei carbonice. Investigațiile au fost efectuate utilizînd atît enzima purificată din hematiile de bou, cît și enzima din mucoasa gastrică de om. S-a constatat că histamina, în concentrații între 10^{-7} și 10^{-2} M crește semnificativ activitatea enzimei eritrocitare purificate și a enzimei din mucoasa gastrică, printr-un proces dependent de doză, efectul maxim al histaminei apărînd la concentrații între 10^{-3} și 10^{-2}M, concentrații ce sînt stimulatoare ale secreției gastrice acide în condiții fiziologice (45, 46). Astfel, activitatea anhidrazei carbonice eritrocitare crește de la $2\,086 \pm 181$ U.E. pînă la $3\,105 \pm 218$ U.E., iar a celei din mucoasa gastrică de la $147 \pm 17{,}38$ U.E.S. la $207{,}81 \pm 23{,}13$ U.E.S. (46,47). Determinarea activității enzimatice din piesele biopsice, recoltate endoscopic de la bolnavii cu ulcer duodenal și persoane sănătoase, înainte și după 30—45 de minute de la administra-

rea dozei maximale de histamină, arată o activare la fel de semnificativă a enzimei. O constatare interesantă este că în vreme ce la persoane sănătoase, cu valori clorhidrice normale, administrarea histaminei dublează activitatea bazală a enzimei din mucoasă (de la 187±26 U.E. la 334±24 U.E.), la bolnavii cu ulcer duodenal activitatea enzimatică crește exploziv, de 3—4 ori față de valorile bazale, după administrarea histaminei. dovadă a sensibilității crescute a enzimei față de histamină. Faptul că activarea enzimatică este reproductibilă pe enzima purificată arată că acest mecanism este direct, fără intervenția vreunui mediator intracelular. Interpretarea datelor obținute pe enzima din mucoasa gastrică este îngreuiată de faptul că particulele biopsice din care se fac determinările conțin de fapt un amestec de celule (parietale, superficiale, mucoase), fiecare dintre acestea avînd cantități variabile de anhidrază carbonică (24). Este greu de stabilit, dacă la bolnavii cu ulcer duodenal și hiperaciditate, activarea explozivă a anhidrazei carbonice se datorează creșterii numărului de celule parietale sau a activității enzimei, care este prezentă în cantitate mai mare, sau sub o formă particulară, cu sensibilitate crescută la histamină (izoenzimă?).

Activarea directă a anhidrazei carbonice poate fi antagonizată de blocanți ai receptorilor de tip H_2, anticolinergice neselective (atropina) și selective (pirenzepina) (49, 50), dar nu și de inhibitorii receptorilor de tip H_1. Administrarea cimetidinei antagonizează, dependent de doză, activarea prin histamină a enzimei atît a celei purificate, cît și a celei din mucoasa gastrică. Astfel, după adăugarea cimetidinei (în concentrații echimolare histaminei) activitatea enzimei eritrocitare purificate nu mai crește în prezența histaminei decît de la 2 086±181 U.E. la 2 224±207 U.E., iar cea a enzimei din mucoasa gastrică, de la 147,16±17,38 la 153,83±19,45, aceste diferențe fiind statistic nesemnificative (49). Aceleași constatări s-au făcut și după administrarea pirenzepinei, inhibitor al receptorilor muscarinici, histamina mărind activitatea enzimei purificate de la 2 072,5±105 U.E. la 2 899±182 U.E., iar histamina administrată în prezența pirenzepinei modificînd nesemnificativ activitatea enzimei (1 866±96 U.E.). În cazul mucoasei gastrice, activarea prin histamină (de la 327±22 U.E. la 420,37±31 U.E.) scade în prezența pirenzepinei la 280,37±24 U.E. (50).

Aceste rezultate sugerează că molecula anhidrazei carbonice ar putea fi sediul receptorilor de tip H_2 și a celor colinergici de tip muscarinic, enzima avînd un rol complex în reglarea secreției gastrice acide. Această posibilitate va trebui investigată cu luarea în considerare a criteriilor acceptate pentru stabilirea unei interacțiuni de tip receptor—mediator (67).

Interacțiunile histaminei cu secretagogii. Studiul comparativ al efectelor fiziologice ale secretagogilor gastrici (histamină, acetilcolină și gastrină), precum și al inhibitorilor lor specifici, a condus la recunoașterea interdependenței dintre stimulatorii secreției gastrice acide. Pe celule parietale s-a evidențiat prezența de receptori specifici pentru fiecare secretagog; astfel, la nivelul celulelor parietale efectul histaminei este blocat doar de antagoniștii receptorilor H_2 (metiamida, cimetidina), cel al carbamilcholinei de atropină, iar stimularea gastrinică nu este inhibată nici de metiamidă, nici de atropină. Pornind de la aceste date far-

macologice, s-au efectuat o serie de investigații privind interacțiunea dintre secretagogi, mai ales că specificitatea lor *in vitro*, este neconcordantă cu studiile clinico-secretorii, întrucît atît atropina cît și cimetidina inhibează toate formele de secreție stimulată (58). Ca mediator intracelular al efectului histaminic s-a identificat cAMP; în schimb, nici gastrina, nici acetilcolina nu acționează asupra adenilatciclazei (6, 58), gastrina fiind de altfel un stimulator slab al celulei parietale izolate. În prezența histaminei însă, atît gastrina cît și carbacholul amplifică răspunsul biochimic celular (evidențiat prin creșterea consumului de O_2, captarea de aminopirină și acumularea de cAMP). Acest mecanism a fost denumit de Soll interacțiune potențiatoare, o astfel de interacțiune fiind caracterizată teoretic prin creșterea efectului a 2 sau mai mulți secretagogi peste valorile obținute cu fiecare substanță în parte și cu suma lor (58). Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu se cunoaște; unele observații, după care gastrina și acetilcolina ar crește permeabilitatea membranei celulare pentru calciu, nu au fost argumentate convingător (58). Esențial în aceste cercetări este faptul că interacțiunile potențiatoare nu apar în prezența histaminei, rolul ei fiind demonstrat și prin faptul că cAMP și analogii administrați concomitent cu gastrina sau carbamilcolina, reproduc aceleași interacțiuni ca și histamina însăși.

Pe baza acestor interacțiuni, Grossman și Konturek au elaborat un model funcțional al celulei parietale, conform căruia celula parietală ar dispune de receptori specifici pentru histamină, gastrină și acetilcolină, aflați în interdependență funcțională, astfel încît stimularea unuia dintre receptori crește, în prezența histaminei, sensibilitatea celulei parietale la ceilalți secretagogi, iar blocarea unuia deprimă răspunsul secretor și la ceilalți stimulenți (21, 55). În lumina acestui model, efectul *in vivo* aparent nespecific al atropinei și al blocanților receptorilor H_2 este explicabil. Faptul că interacțiunile potențiatoare nu apar decît în prezența histaminei, sugerează, ca o completare a teoriei celor 3 receptori, rolul de mediator comun final al histaminei, postulat încă de Code (12). În condiții fiziologice, interacțiunile potențiatoare dintre secretagogi servesc pentru integrarea răspunsului secretor la stimulările variate (58). Cei trei principali secretagogi se eliberează prin mecanisme diferite: acetilcolina prin stimulare vagală și reflexe intramurale, gastrina prin stimulare colinergică și alimentară, iar histamina — cel puțin la animalele de experiență — este eliberată prin gastrină și acetilcolină, astfel încît celula parietală este expusă în mod constant efectului acestora. Secvențialitatea fiziologică a acestor procese nu este însă pe deplin elucidată.

Pușcaș (47), prin cercetările enzimatice *in vitro*, a evidențiat recent că la nivelul anhidrazei carbonice au loc interacțiuni potențiatoare similare celor descrise pe celule parietale izolate, interacțiuni ce nu se manifestă decît în prezența histaminei, iar fenomenul este independent de prezența altor mediatori. Asocierea, în concentrații subliminare, a histaminei cu gastrina, acetilcolina și calciu crește semnificativ activitatea anhidrazei carbonice, activare ce depășește valoric pe cea obținută cu fiecare secretagog în parte precum și suma lor, criteriul interacțiunii potențiatoare fiind, deci, respectat. Aceste rezultate vin în sprijinul posibilității existenței recep-

torilor specifici, de tip H_2, muscarinic şi gastrinic, pe molecula anhidrazei carbonice.

Histamina şi ATP-azele de membrană. Secretagogii nu îşi exercită efectul lor stimulator direct asupra celulelor parietale, ci prin intermediul mesagerilor intracelulari, în acest sens rolul cAMP fiind bine documentat Secreţia acidă constă de fapt, din producerea de H^+, stocarea şi transportul lor în sistemul tubulovezicular — proces ce are loc şi în absenţa secretagogilor — şi eliminarea lor din celule, împotriva gradientului de concentraţie, prin intermediul pompei de ioni. Activitatea anhidrazei carbonice este esenţială pentru producerea de H^+, întrucît reacţia necatalizată de hidratare a CO_2 — cel puţin la amfibieni — nu întreţine decît un nivel minim de secreţie (13, 17, 45). Celula oxintică elimină produşii reacţiei de hidratare, HCO_3^- părăsind celula spre circulaţie, iar H^+ spre lumenul glandular. Studiile utilizînd membrane izolate provenind din mucoasa gastrică au permis identificarea ATP-azelor, a căror activitate este dependentă de prezenţa unor ioni (17). Diferiţi autori, pe diverse specii (amfibieni, pisică, şobolan şi recent la om) (54), au caracterizat mai multe sisteme ATP-azice, a căror activitate este dependentă de K^+ (54), Mg^{2+} şi HCO_3^- (65), Na^+ şi K^+ (41, 42).

La om, ATP-aza dependentă de K^+ răspunde de schimbarea, prin membrana celulară, a H^+ cu K^+, proces neutru din punct de vedere electric, dar necesitînd energie, întrucît se face împotriva gradientului de concentraţie. Cealaltă componentă a secreţiei gastrice, Cl^- se secretă tot activ, prin activitatea ATP-azei dependentă de Na^+ şi K^+.

Histamina inhibează unele ATP-aze de membrană. În general, substanţele care stimulează formarea de cAMP prin activarea adenilatciclazei (histamina, inhibitorii de fosfodiesterază etc.) acţionează în sens opus asupra ATP-azelor, acest efect interpretîndu-se ca un mecanism de *feedback* în reglarea secreţiei acide. cAMP inhibează şi el ATP-aza dependentă de Na^+ şi K^+, enzimă a cărei activitate este proporţională cu nivelul secreţiei gastrice acide (42). Efectul inhibitor al histaminei asupra ATP-azei dependente de Na^+ şi K^+ apare la concentraţii mai mari de 10^{-6} M, sensibilitatea adenilatciclazei la histamină fiind diferită de cea a ATP-azei (41). Kashbekar (cit. 65) a descris recent o altă ATP-ază, dependentă de Mg^{2+} şi HCO_3^- şi inhibată de SCN^-, pe care o consideră implicată în secreţia H^+. Acetazolamida s-a dovedit a fi nu numai un inhibitor al anhidrazei carbonice, ci şi al ATP-azei dependente de Mg^{2+} şi HCO_3^-, aceste date fiind obţinute pe mucoasa jejunală de şobolan, iar *in vitro*, anhidraza carbonică măreşte activitatea acestei ATP-aze. Mecanismul ipotetic prin care anhidraza carbonică se cuplează cu ATP-aza este furnizarea, în urma hidratării catalitice a CO_2, de HCO_3^- necesar pentru funcţionarea ATP-azei, implicată în transportul de H^+ (65). Investigaţii viitoare, pe celule parietale izolate, trebuie să elucideze existenţa acestor interacţiuni enzimatice (37).

Concluzii

Histamina, cunoscută ca unul dintre cei mai puternici stimulenţi ai secreţiei gastrice acide, este sintetizată la nivelul mucoasei gastrice de către celule specializate incomplet cunoscute (mastocite? celule endocrine?) şi se eliberează în condiţii fiziologice sub influenţa altor secretagogi (gastrina, acetilcolina). Mecanismul intracelular de acţiune al hi-

staminei este complex. Prezența receptorilor de tip H_2 pe celula parietală este evidențiată prin studiul analogilor agoniști și antagoniști ai histaminei și prin legarea histaminei și a analogilor marcați de fracțiunile celulare din mucoasa gastrică. Efectele biochimice intracelulare ale histaminei sînt complexe, pînă în prezent fiind cunoscute activarea adenilatciclazei și a anhidrazei carbonice și inhibiția ATP-azelor de membrană, între aceste mecanisme existînd multiple posibilități de autoreglare de tip *feedback*, deocamdată încă insuficient cunoscute. Complexitatea acestor mecanisme sugerează posibilitatea ca mecanismul și sediul acțiunii histaminei să aibă loc nu hormonal ci enzimatic.

Bibliografie selectivă

1. ADLAND E., BERSTAD A., GRANERUS G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 749—754.
2. BABB R. R. — *Postgrad. Med.*, 1980, 68, 6, 87—93.
3. BALDI F., SALERA M. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 171—176.
4. BERGLINDH T., HELANDER H., SACHS G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, suppl. 55, 7—20.
5. BERSTAD A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, *15*, suppl. 63, 82—89.
6. BIECK P. R. — The Role of Cyclic Nucleotides in Gastric Acid Secretion. In: Stimulus-Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract (sub red. Case R. M., Goebbell H.), MTP Press, Lancaster, 1976, p. 129—147.
7. BLACK J. W., DUNCAN W. A. M. și colab. — *Nature (Lond.)*, 1972, 236, 385—390.
8. BLUM A. L., HAMMER R. — Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Demeter Verlag, Grafelfing, 1979.
9. BLUOM G. D., HELANDER H. F., KRUGER P. G. — *Med. Biol.*, 1978, 56, 201—208.
10. CARD W. I., MARKS I. N. — *Clin. Sci.*, 1960, 19, 147.
11. CHEY W. Y. — Gastrointestinal Hormones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. Gitnick G. L.), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 200—231.
12. CODE C. F. — *Fed. Proc.*, 1966, 24, 1 311—1 320.
13. DAVENPORT H. W. — The Physiology of the Digestive Tract, Years Book Med. Publ., Chicago, 1977.
14. DOZOIS R. R., MADSON T. H., DOUSA T. P. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 4, 273—278.
15. ENNIS M., PEARCE F. L. — *Int. Arch. Allergy*, 1979, 60, 461—464.
16. FANTOZZI R., MASINI E. și colab. — *Nature (Lond.)*, 1978, 272, 473—474.
17. FORTE J. G., MACHEN T. E., OBRINK J. K. — *Ann. Rev. Physiol.* 1980, 42, 111—126.
18. GANELLIN C. R. — Histamine Receptors, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1979, cap. 10, 9.1—10.2.
19. GARLAND L. G., PAYNE A. N. — The Role of Cell-Fixed Calcium in Histamine Release by Compound 48/80, *Brit. J. Pharm.*, 1979, 65, 609—613.
20. GINSBERG R., BRISTOW M. R., STINSON E. B., HARRISON C. D. — *Life Sci.*, 1980, 26, 2 245—49.
21. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Acid Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 640—660.
22. GROSSMAN M. I. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 27—33.
23. HAKANSON R., LIEDBERG G. — *Europ. J. Pharmac.*, 1970, 12, 94.
24. HAKANSON R., ALUMETS J. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *14*, suppl. 55, 21—28.
25. HIRSCHOWITZ B. I., RENTZ J., MOLINA E., WALDO A. L. — *Agents and Actions*, 1979, *9*, 5—6, 428—434.
26. HOLLE F. — Fortschritte der Vagotomie, München, 1977.
27. HOLLENBERG M. D. — *Pharmacol. Rev.*, 1979, *30*, 4, 393—410.
28. HOTZ J. — *Z. Gastroent.*, 1980, 18, 353—364.
29. IPPOLITI A., ISENBERG J. I., HAGIE L. — Gastroenterology, 1981, 80, 55—59.
30. ISENBERG J. I. — Gastric Secretory Testing. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. M. Sleisenger, Fordtran J. S., ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 714—728.
31. JOHANSSON C., KOLLBERG B. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *14*, suppl. 55, 126—130.

32. JOHNSON L. R., JONES R. S., AURES D., HAKANSON R. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 1 051.
33. JOHNSON L. R. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 106.
34. KONTUREK S. J., WYSOCKI A., OLEKSY J. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 3, 392—400.
35. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, G. Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
36. KUMPULAINEN T. — *Histochemistry*, 1979, 62, 271—280.
37. LEWIN M. J. M., SOUMARMON N., BONFILS S. — Gastrin and Histamine Receptors in Gastric Mucosa. In: Progress in Gastroenterology" (sub red. Glass J. B. J.), vol. III Grune and Stratton, New York, 1977, p. 203—241.
38. LORENZ W. şi colab. — Stimulus-Secretion Couping in the Human and Canine Stomach: Role of Histamine. In: Stimulus-Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract" (Case R. M., Goebell H.), MTP Press, Lancaster, 1976, p. 177—193.
39. MASLINSKY S., CODE C. F. — The Stimulation of Gastric Secretion by Methylated Histamine. In: „Histamine" (sub red. Maslinsky S.), Dowden-Hutchinson and Ross Inc., Pennsylvania, 1973, p. 224.
40. MASLINSKY S., DZIERZKOWSKA J., DEBSKI L., KALETA Z. — *Acta physiol. pol.*, 1977, *28*, 6, 516—520.
41. MOZSIK GY., NAGY T., TARNOK F., VIZI F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, *36*, 1, 1—29.
42. MOZSIK GY., KUTAS J., NAGY L., TARNOK F. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1979, *36*, 1, 459—466.
43. PESKAR B. M. — *Hepato-Gastroent.*, 1980, *27*, 4, 320—330.
44. PLAUT M. — *J. All. clin. Immun.* 1979, *63*, 6, 371—375.
45. PUŞCAŞ I. — Probleme actuale şi concepţii noi în patologia gastroduodenală, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
46. PUŞCAŞ I., BUZAŞ GH., CONTRASIU P. — Direct Activation of Carbonic Anhydrase by Histamine, The VI-th World Congress of Gastroenterology, Madrid, 1978, p. 213.
47. PUŞCAŞ I., CHIU A. şi colab. — *Rev. Roum. Biochim.*, 1980, *17*, 1, 57—75.
48. PUŞCAŞ I., VOICU L. — *Med. internă (Buc.)*, 1980, *32*, 3, 281—283.
49. PUŞCAŞ I. — *Med. internă (Buc.)*, 1979, *32*, 5, 481—485.
50. PUŞCAŞ I., BUZAŞ G., SURANYI P., DOMUŢA M. — *Arzneimittel-Forsch. Drug. Res.*, 1981, *31*, I, 3, 508—510.
51. RISING R. J., NORRIS D. B., WARRANDER S. E., WOOD T. P. — *Life Sci.*, 1980, 27, 199—206.
52. RUOFF H. J., BECKER M. şi colab. — *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1979, 15, 147—151.
53. RUOFF H. J., PAINZ B. şi colab. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 725—730.
54. SACCOMANI G., CHANG H. H., CRAGO S., SACHS G. — *J. clin. Invest.*, 1979, 64, 627—635.
55. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology" (sub red. Gitnick G. L.), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 34—64.
56. SCHWARTZ J. C. — *Life Sci.*, 1979, 25, 895—912.
57. SHARPE P. C., MILLS J. G. şi colab. — *Scand. J. Gastroent.* 1980, 15, 377—384.
58. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.
59. SOLL A. H., WOLLIN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, *237*, 5, E 444—E 450.
60. SOLL A. H., WHITTLE B. J. R. — *Prostaglandins*, 1981, *21*, 2, 353—365.
61. SOLL A. H., LEWIN K. L., BEAVEN M. A. — *Gastroenterology*, 1981, 80, 717—727.
62. STOPIK D., BEGER H. G., HAMPEL K. E. — *Klin. Wschr.*, 1978, 56, 241—246.
63. SUN D. H. C., ROTH J. L. A. — Tests Employed in Analysis of the Stomach Contents and Their Clinical Significance. In: „Gastroenterology" (sub red. Bockus H. L.), ed. a III-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 419—438.
64. SUN D. C. H., MIRZA A. H., MITCHELL C. S. — *Amer. J. Gastroent.*, 1977, 67, 338—344.
65. SUZUKI S. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1980, *67/B*, 277—288.
66. SUBRAMANIAN N., MITZNEGG P. şi colab. — *Acta hepato-gastroent.*, 1979, 26, 133—135.
67. TAKEUCHI K., SPEIR G. R., JOHNSON L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237(3), E284—294.
68. TAYLOR R. J. — *Biochem. Pharm.*, 1978, 27, 2653—54.
69. VARRO V. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1980, 56, 2, 141—142.
70. WALAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *14*, suppl. 55, 84—95.
71. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 567—591.

72. WOODBURY D. M. — Carbonic Anhydrase Inhibitors. In: Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action" (sub red. Glase G. H., Penry J. K., Woodbury D. M.), Raven Press, New York, 1980, p. 617—633.

73. WOODINGS E. P., DIXON D. T., HARRISON C., CAREY P., RICHARDS D. A. — *Gut*, 1980, 21, 187—191.
74. WOLLIN A., SOLL A. H., SAMLOFF M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, 5, E437—443.

Prostaglandinele

Prostaglandinele (PG) sînt acizi grași superiori hidroxilați, constituiți din 20 atomi de carbon, dispuși într-un ciclu pentanic cu 2 lanțuri laterale, unul carboxilic celălalt alchilic. Derivate ale unui acid gras ipotetic cu 20 atomi de carbon — acidul prostanoic (fig. 85) —, PG

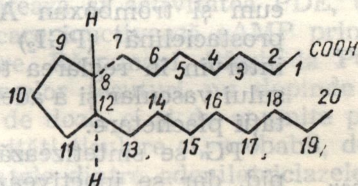


Fig. 85 — Acidul prostanoic.

diferă între ele prin numărul și tipul grupărilor oxigenate și prin numărul dublelor legături prezente în lanțurile laterale și segmentul ciclopentanic al moleculei. Pe baza funcțiilor chimice din nucleul ciclopentanic, PG se grupează în 6 serii, denumite prin literele E, A, B, F, C și D (fig. 86), pînă în prezent fiind izolate cel puțin 14 prostaglandine naturale și sintetizați un mare număr de analogi prostaglandinici.

PG se găsesc în toate țesuturile animalelor și omului, (recent au fost descoperite și în regnul vegetal), în cele mai multe în concentrații care nu depășesc 1 ng/g țesut proaspăt (PGE și PGF), în unele țesuturi concentrațiile fiind atît de mici încît nici nu pot fi dozate. Prostaglandinele din țesuturi provin din sinteză locală sau sînt extrase din sîngele circulant, unele țesuturi (plămînii, ficatul etc.), avînd capacitatea de a capta PG din sîngele care le irigă și a le neutraliza. În umorile organismului PG se găsesc de asemenea în concentrații extrem de mici (ng sau chiar pg) (1), excepție făcînd lichidul seminal, în care con-

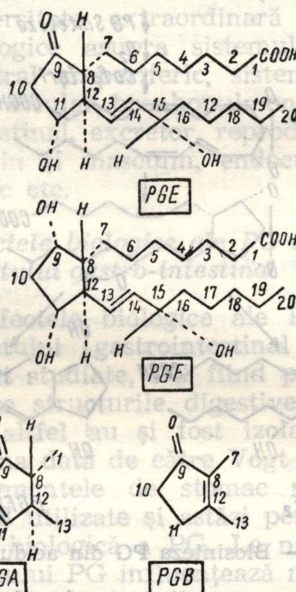


Fig. 86 — Diferențele structurale esențiale între principalele serii de PG (reprodusă după Păușescu E. și Popescu Mihaela Virginia, 1981).

centrația globală a PG și a compușilor lor hidroxilați ajunge la 100 µg/ml. Nivelul plasmatic al PG la om este apreciat la valori cuprinse între 0,7 și 2,5 ng/ml, valorile fiind mai mari în ser, deoarece în timpul procesului coagulării plachetele sanguine eliberează PGE și PGF.

PG se sintetizează în țesuturi din acizii grași polinesaturați (esențiali), PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ din acidul arahidonic (fig. 87) și PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$ din acidul (di)homo-γ-linoleic (3). PGA_1 și PGA_2 se formează din prostaglan-

dinele corespunzătoare ale seriei E, prin pierderea unei molecule de apă, iar PGB_1 și PGB_2 provin din PG seriei A, printr-o izomerizare simplă (9). Acizii grași din care se sintetizează PG se găsesc în membranele

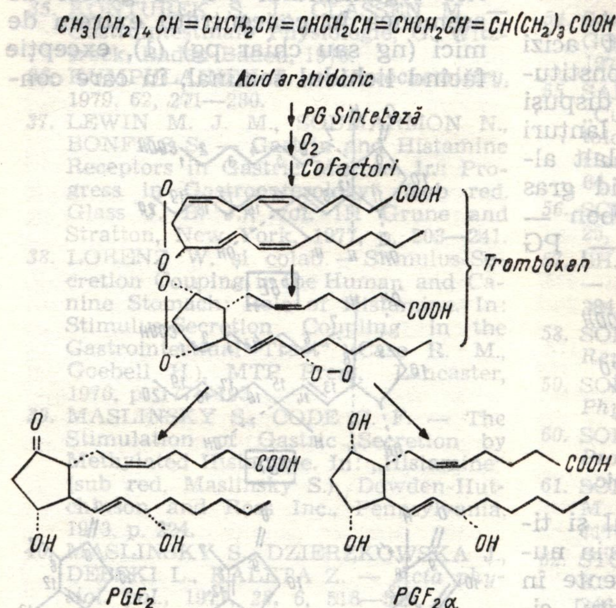


Fig. 87 — Biosinteza PG din acidul arahidonic.

celulare, incorporați în molecule de fosfolipide (în special în lecitină), de aceea prima etapă în sinteza PG constă în eliberarea acestor precursori sub acțiunea fosfolipazei A, activată de stimuli fiziologici (distensie mecanică, hipertonia conținutului gastric, stimulare vagală, acetilcolină, histamină), farmacologică (pentagastrină) sau patologică (ischemie, hipoxie etc.), prin mecanisme încă insuficient cunoscute (5). După eliberarea lor din fosfolipidele membranare, acizii grași polinesaturați, sub influența unor sisteme enzimatice complexe din membranele celulare, sînt transformați în PG. Din acest complex enzimatic, cunoscut sub denumirea de sintetază prostaglandinică, au fost izolate anumite componente care pot cataliza numai unele etape ale procesului. Sintetaza prostaglandinică este prezentă în toate țesuturile mamiferelor, sub influența ei sintetizîndu-se din substraturile adecvate un amestec de PGE și PGF. Procesul sintezei PG este extrem de complex, o etapă importantă în cursul sintezei prostaglandinelor E și F fiind formarea complecșilor peroxidici (endoperoxizi, PGG_2 și PGH_2), apoi din endoperoxizi se sintetizează PGE_2, PGF_2, precum și tromboxan A_2 și prostaciclină (PGI_2) care intervin în reglarea tonusului vascular și a adezivității plachetare.

PG se sintetizează rapid, dar se inactivează la fel de rapid, de aceea nu se acumulează în țesuturi, unde concentrațiile lor ridicate ar putea deveni periculoase (9). Sintetizate la nivelul membranelor celulare, PG sînt eliberate în lichidele extracelulare ca atare sau sub forma unor precursori avansați și acționează local sau la distanță asupra unor receptori situați pe suprafața externă a membranelor celulare. Receptorii prostaglandinici membranari sînt specifici, ei putînd fi inhibați reversibil de către DDT (1,4-ditiotreitol) și PHMB (p-hidroximercuribenzoat), care nu influențează și efectul altor mediatori (serotonina, acetilcolina). Acești receptori sînt macromolecule proteice, care pentru a fixa PG necesită prezența lipidelor sau a fosfolipidelor membranare, precum și a Ca^{2+}, în absența Ca^{2+} specificitatea lor pentru PG și capacitatea de a le fixa scăzînd foarte mult (9).

PG exercită în țesuturi rolul de modulatori ai acțiunilor hormonale, ai transmiterii nervoase colinergice și adrenergice și ai unor schimburi ionice transmembranare. Numeroase cercetări experimentale conduc la concluzia că principalele acțiuni biologice ale PG se realizează prin influențarea sistemului adenilatciclază (AC) — cAMP — fosfodiesterază (PDE). PG activează sau inhibează AC din țesuturi, enzimă care stimulează generarea, din ATP, a cAMP-ului (mediator secund celular al unor hormoni și neurotransmițători) și, într-o măsură mai redusă, PG influențează și activitatea PDE, enzimă care inactivează cAMP prin deciclare. Răspunsul diferit la PG al diverselor țesuturi nu depinde numai de doză, ci și de anumite particularități tisulare și, probabil, de diferențele dintre adenilatciclazele din diverse țesuturi.

Sintetizate în țesuturi, PG acționează ca hormoni locali și sînt rapid inactivate în lichidele interstițiale, dar mai ales în anumite organe bogate în enzime care catabolizează PG (plămînii, ficatul, tractul digestiv, suprarenalele etc.). Inactivarea celulară a PG se realizează prin procese de izomerizare, oxidare și reducere, sub acțiunea unor enzime specifice prezente în toate țesuturile animale (izomeraze, dehidrogenaze, reductaza prostaglandinică etc.). Injectarea la animale de PGE marcată cu trițiu este urmată de dispariția radioactivității plasmatice în proporție de 70—90% după o primă trecere a sîngelui prin ficat (4), concomitent cu creșterea radioactivității hepatice (7). Atît la om cît și la animale a fost evidențiată eliminarea biliară a PG, la om s-a sugerat chiar existența unei circulații a PGE, sau a metaboliților acesteia, similară circulației enterohepatice (8). Cercetările efectuate cu PGE marcată izotopic au demonstrat o acumulare importantă a radioactivității la nivelul țesutului conjunctiv și al lumenului intestinal, de aceea se admite că originea PG din bilă este atît hepatică cît și intestinală.

PG s-au dovedit a fi unele dintre cele mai active substanțe biologice cunoscute, exercitînd în concentrații extrem de reduse (10^{-9} g/ml) o diversitate extraordinară de efecte biologice asupra sistemului nervos central și periferic, sistemelor cardiovascular, bronhopulmonar, gastrointestinal, excretor, reproducător feminin și masculin, endocrino-metabolic etc.

Efectele biologice ale PG asupra tractului gastro-intestinal

Efectele biologice ale PG asupra tractului gastrointestinal au fost mult studiate, PG fiind prezente în toate structurile digestive, de unde de altfel au și fost izolate pentru prima dată de către Vogt (1949), iar fragmentele de stomac și intestin fiind utilizate și astăzi pentru dozarea biologică a PG. La nivelul stomacului PG influențează motilitatea, secreția și irigația mucoasei.

Cercetările *in vitro* au precizat că prostaglandinele din seriile E și F stimulează contractilitatea musculaturii netede a tractului digestiv (1). Musculatura longitudinală și circulară a fundusului gastric de șobolan se contractă *in vitro* sub acțiunea PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ iar pe musculatura stomacului uman PGE stimulează contracția stratului muscular longitudinal și o inhibează pe cea a stratului circular (1). Aceste efecte contractile ale musculaturii gastrice sînt inhibate parțial de atropină, hioscină și tetrodotoxină, de aceea se admite că, cel puțin în parte, ele implică și o componentă nervoasă; de asemenea, fragmentele

recoltate din musculatura regiunii fundice a stomacului de şobolan continuă să se contracte sub influenţa PG din seriile E şi F şi după pretratarea lor cu methysergide — derivat al acidului lisergic care inhibează sensibilitatea la serotonină.

Efectele *in vivo* sînt diferite în funcţie de specie. Astfel la cîine prostaglandinele din seria E inhibează motricitatea antrului piloric, iar la şobolan, şoarece şi cobai o stimulează, în timp ce prostaglandinele din seria F produc întotdeauna efecte stimulante. Efectul PG asupra motilităţii gastrice la om nu este cunoscut, dar refluxul biliar în stomac, observat după administrare orală sau i.v. a PGE, probabil că se datorează, ca şi la cîine, inhibiţiei motilităţii antrale şi a tonusului sfincterului piloric (2). Cercetările experimentale efectuate pe intestin au adus unele lămuriri asupra mecanismului de acţiune al PG, existînd unele dovezi că PG ar interveni în controlul motilităţii musculaturii netede gastro-intestinale prin stimularea neuronilor noncolinergici din plexurile intramurale.

PG influenţează de asemenea secreţia gastrică. Cercetările *in vitro* au demonstrat, pe mucoasa gastrică izolată de broască, că PGE în doze mici (35 mg/ml) inhibează secreţia gastrică sau histaminică, iar în doze mari (5 mg/ml) răspunsul secretor se inversează, concomitent cu creşterea consumului de O_2 şi cu transferul intracelular de sodiu. Administrarea i.v. la cîine de PGE_1 şi PGE_2 reduce semnificativ secreţia gastrică acidă stimulată prin histamină (doză submaximală sau maximală), prin gastrină sau 2-deoxiglucoză, precum şi secreţia gastrică postalimentară. Efectul inhibitor afectează atît volumul total al secreţiei cît şi debitul de HCl şi de pepsină şi a fost observat atît pe micul stomac cu inervaţie intactă (Pavlov) cît şi pe cel denervat (Heidenhain). Inhibiţia este dependentă de doză (doza de 1 µg/Kg/min produce o inhibiţie de aproximativ 60%) şi este mai marcată atunci cînd stimularea secreţiei gastrice se face cu 2-deoxiglucoză, comparativ cu alţi secretagogi, se instalează după 30—40 minute şi încetează după aproximativ 2 ore de la oprirea perfuziei de PG. La cîine PGA_1 inhibează numai secreţia gastrică stimulată prin alimentaţie, nu şi pe cea posthistaminică. La om PGA_1 inhibează cu aproximativ 30% răspunsul gastrosecretor la histamină, în timp ce PGE_1 administrată oral nu deprimă secreţia gastrică indusă de pentagastrină, chiar în doze mari (40 µg/Kg), dar o inhibează dacă se administrează i.v. în doze mici (4—5 µg/Kg/30 minute). Administrate oral PGE_1 şi PGE_2 sînt inactive, fiind distruse în segmentele digestive superioare.

Inhibiţia secreţiei gastrice sub influenţa PG depinde de calea de administrare şi de modul de stimulare a secreţiei. Astfel, după stimularea histaminică perfuzia i.v. de PGE_1 sau un analog sintetic (15-Me-PGE_2) scade volumul secreţiei gastrice pînă la 30% şi, respectiv, 50% din valoarea iniţială (12). În schimb, PGF_1 şi PGF_2 nu au nici o influenţă inhibitoare asupra secreţiei gastrice clorhidro-peptice. Există relaţii nete doză-efect, analogul sintetic 15-Me-PGE_2, perfuzat în doză de 1,0 mg/Kg/h, opreşte imediat şi total secreţia gastrică, dozele de 0,25 mg/Kg/h produc o inhibiţie de 50% a gastrosecreţiei, iar cele de 0,12 mg/Kg/h nu au nici o influenţă asupra secreţiei posthistaminice.

Mecanismele inhibiţiei gastrosecretorii sub influenţa prostaglandinelor sînt încă insuficient lămurite. Ipoteza unei inhibiţii secretorii de origine nervoasă, prin acţiune coli-

nergică sau secundară tulburărilor de motilitate, ori refluxului biliar indus de PG, poate fi exclusă (2). Unii autori au atribuit efectul inhibitor scăderii debitului sanguin al mucoasei gastrice, deoarece la cîine PGE_1 diminuează semnificativ fluxul sanguin după stimularea gastrosecreției prin histamină sau pentagastrină (6). Dar majoritatea cercetărilor au utilizat pentru determinarea debitului sanguin al mucoasei gastrice tehnica *clearance*-urilor aminopirinei sau a anilinei, ale cărei rezultate sînt aproximative atunci cînd survin decalaje între secreția gastrică acidă și debitul sanguin al mucoasei, aciditatea crescută mărind *clearence*-ul, iar scăderea acidității diminuîndu-l. La cîine și șobolan PGE_1, în doze care produc inhibiția secreției gastrice, determină o intensă hipotensiune arterială sistemică, prin vasodilatația unor întinse teritorii vasculare și, deci, scade și debitul sanguin al mucoasei gastrice (prin metoda *clearance*-ului la aminopirină). Prin determinări directe s-a demonstrat însă că histamina, pentagastrina și PGE_2 produc vasodilatație în teritoriul gastric, efectul vasodilatator al acestor compuși fiind redus de către indometacină. Aceste constatări experimentale sugerează că sintetizarea continuă de prostaglandine cu acțiune vasodilatatoare menține debitul sanguin al mucoasei gastrice la niveluri bazale, iar secretagogii (pentagastrina, histamina) stimulează ritmul sintezei și eliberării acestor prostaglandine. Dar efectele pentagastrinei asupra secreției și irigației gastrice se pare că se realizează prin intermediul histaminei, deoarece s-a arătat că pentagastrina produce, atît mobilizarea histaminei gastrice, cît și stimularea histidindecarboxilazei, enzimă care catalizează generarea de histamină din histidină. Drogurile blocante ale receptorilor H_2 (burimamida, metiamida) inhibează secreția gastrică acidă stimulată de histamină și pentagastrină, precum și creșterea tardivă și prelungită a debitului sanguin al mucoasei gastrice provocat de pentagastrină, în timp ce un inhibitor al receptorilor H_1 (difenhidramina) inhibează faza precoce a vasodilatației mucoasei gastrice indusă de pentagastrină. Aceste rezultate dovedesc că histamina mediază efectele vasodilatatoare ale gastrinei acționînd asupra ambelor tipuri de receptori (H_1 și H_2), componenta tardivă și intensă a vasodilatației fiind datorată stimulării receptorilor de tip H_2 și avînd ca rezultat sinteza și eliberarea unei prostaglandine vasodilatatoare, dovadă fiind efectul inhibitor al indometacinei asupra acestei componente a vasodilatației mucoasei gastrice după pentagastrină. Dar metiamida (inhibitor al receptorilor H_2) nu blochează vasodilatația gastrică posthistaminică, iar indometacina (inhibitor al sintezei prostaglandinelor) produce doar o scădere a răspunsului vascular la histamina endogenă, mai puțin intensă comparativ cu cea indusă asupra vasodilatației pentagastrinice. Blocarea prin difenhidramină a efectelor dominante produse de histamină prin stimularea receptorilor H_1 permite încă realizarea unui efect rezidual, datorat probabil receptorilor H_2, răspuns care este abolit total dacă se adaugă indometacină și metiamidă. Pe baza faptului că stimularea secreției gastrice prin pentagastrină poate fi blocată de către antagoniști ai receptorilor H_2 și potențată de inhibitorii sintezei de prostaglandine (indometacină), se poate trage concluzia că stimularea secreției gastrice de către pentagastrină se realizează prin intermediul histaminei, care prin stimularea receptorilor H_2 determină vasodilatația mediată de PG. Dar

constatarea că indometacina, și nu metiamida, reduce debitul sanguin gastric de repaus, demonstrează că o parte din controlul secreției de PG nu se face prin mediație histaminică (9).

Ipoteza inhibării secreției gastrice sub influența diminuării fluxului sanguin al mucoasei, nu exclude existența unui efect direct al PG asupra celulelor parietale. Această ipoteză este susținută de o serie de constatări și anume (11):

— producerea *in vitro*, sub influența PGE_1, a unui efect inhibitor asupra secreției de H^+ de către mucoasa gastrică lipsită de irigație (15);

— scăderea, sub influența PGE_1 a debitului sanguin al mucoasei mai redusă comparativ cu diminuarea secreției acide, deci, probabil secundară acesteia;

— absența *in vivo* a specificității antisecretorii a PGE_1, care se realizează prin mecanisme diferite (11).

S-a sugerat că PG își datorează efectul inhibitor gastrosecretor interferării unui mecanism biochimic intracelular, probabil sistemul AC-cAMP-PDE.

Acțiunea antisecretorie a PG s-ar exercita fie prin inhibarea activității sau a sintezei adenilatciclazei (15), fie prin competiție directă cu cAMP. Alte cercetări au demonstrat că PGE_1 stimulează activitatea adenilatciclazei din celulele mucoasei gastrice (10), iar cAMP diminuează atît volumul cît și debitul secreției acide bazale și stimulate, la diverse animale și la om. Deci, s-ar putea ca acțiunea antisecretorie a PG să se datoreze creșterii concentrației intracelulare a cAMP-ului (6).

Prostaglandinele
și ulcerul peptic experimental

Influențele PG asupra secreției, motilității și irigației mucoasei gastrice au stimulat interesul pentru utilizarea lor în prevenirea și tratarea ulcerului peptic. Cercetările experimentale inițiate de Roberts și colab. au demonstrat că PGE_1 administrată subcutanat scade la jumătate frecvența ulcerelor și a perforațiilor esogastrice la șobolani după ligatura pilorului, sau administrarea de corticoizi. Ulterior, acest efect protector al PG a fost demonstrat și pe alte specii animale, în diverse tipuri de ulcere provocate prin stres, administrarea izolată sau asociată a secretagogilor (pentagastrină, histamină, carbachol), rezerpină, serotonină, indometacină etc. Efectele antiulceroase au fost inițial evidențiate pentru prostaglandinele din seria E (PGE_1 și PGE_2) și pentru derivații lor netilați (15S)-15-metil-PGE_2 și 16-16-dimetil-PGE_2, care, la o doză egală cu cea care reduce cu 50% secreția gastrică acidă, posedă o acțiune preventivă a ulcerațiilor gastrice mult mai puternică comparativ cu cea a PG clasice. Derivatul 16-16-dimetil-PGE_2 administrat oral la om a diminuat secreția gastrică acidă bazală cu 54% și debitul acid cu 99% și administrat concomitent cu histamina a redus volumul secreției gastrice cu 47% și debitul acid cu 79%, fără a influența însă secreția de pepsină. PGA_2 exercită de asemenea efecte inhibitoare asupra secreției gastrice acide și de prevenire a formării ulcerațiilor după administrare de indometacină. Dar și alte PG, deși nu influențează secreția gastrică, au efect preventiv al ulcerațiilor provocate experimental (PGB_2 și PGD_2). Mai recent, s-a evidențiat importanța PGI_2, prezentă în mucoasa gastrică în concentrații crescute și care, deși la pH și temperatură fiziologice este instabilă, exercită o acțiune inhibitoare puternică asupra secreției acide a stomacului, produce o intensă vasodilatație a mucoasei gastrice atît în condițiile secreției de re-

paus cît şi după stimulare secretorie cu histamină sau pentagastrină şi are o acţiune de prevenire sau de atenuare a ulceraţiilor gastrice provocate de indometacină similară cu cea a PGE (9).

Mecanismele prin care PG realizează prevenirea ulcerelor peptice experimentale sînt încă insuficient cunoscute, deşi au fost îndelung studiate. Cei mai mulţi autori admit că ulcerele peptice apar ca urmare a alterării barierei mucoasei gastrice, în structura şi funcţionalitatea căreia PG deţin roluri fundamentale. Cercetările iniţiale au atribuit rolul protector al PG inhibării secreţiei acide a stomacului, deoarece este cunoscută importanţa acidităţii în patogenia ulcerelor. Dar producerea ulceraţiilor gastrice şi în condiţii bazale, cînd secreţia gastrică este scăzută, disocierea între efectul inhibitor gastrosecretor şi efectul preventiv antiulceros (derivaţii metilaţi ai PGE) şi mai ales prezenţa efectului preventiv la PG care nu influenţează secreţia gastrică, au dovedit că patogenia ulcerelor peptice este mai complexă. Cercetările efectuate în ulceraţiile provocate prin indometacină au precizat că drogul respectiv, prin inhibarea secreţiei de PG, scade debitul sanguin al mucoasei gastrice, concomitent cu creşterea secreţiei gastrice acide. Or s-a dovedit că reducerea debitului sanguin gastric fie prin ligatura vaselor gastroepiploice, fie prin injectarea intraarterială de microsfere, este urmată de apariţia de ulceraţii gastrice, iar PG îşi datorează efectul protector antiulceros creşterii fluxului sanguin al mucoasei gastrice şi diminuării secreţiei acide a stomacului.

Bibliografie selectivă

1. BENNETT A., FLESHLER B. — *Gastroenterology,* 1970, 59, 790.
2. CLASSEN M. KOCH H., BICKHARDT J., TOPF G., DEMLING L. — *Digestion,* 1971, 4, 333.
3. DORP D. A. von., BEERTHNIS R. K., NUGTEREN D. H., VONKELMAN H. — *Nature (Lond.),* 1964, 203, 839.
4. FERREIRA G. H., VANE J. R. — *Nature (Lond.),* 1967, 216, 863.

4\. a GROSS H. A., DUNNER D. L. şi colab. — *Arch. Gen. Psychiatry* 1977, 34, 1 189.

5. KUNZE H., VOGT W. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* 1971, 180, 123.
6. LEVINE R. A., WILSON D. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* 1971, 185, 363.
7. NAKANO J. — *Arch. int. Pharmacodyn.* 1970, 187, 106.
8. PARKINSON T. M., SCHNEIDER J. C., KRAKE J. J., MILLER W. L. — *Life Sci.,* 1968, 7, 883.
9. PĂUŞESCU E., POPESCU MIHAELA-VIRGINIA — Prostaglandinele în biologie, Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1981.
10. PERRIER C. V., LASTER L. — *J. clin. Invest.,* 1970, 49, 73.
11. PUŞCAŞ I. — Prostaglandinele şi tractul gastro-duodenal. În: „Probleme actuale şi concepţii noi în patologia gastro-duodenală", Edit. medicală, Bucureşti, 1978, p. 242—254.
12. ROBERTS A., LANCASTER C., NEZAMIS J. E., BADALAMENTI J. N. — *Gastroenterology,* 1973, 63, A. 107.
13. ROBERTS A., NEZAMIS J. E., PHILLIPS J. P. — *Gastroenterology,* 1968, 55, 481.
14. VOGT W. — *Exper. Pathol. Pharmacol.,* 1949, 206, E. EE.
15. WAY L., DURBIN R. P. — *Nature (Lond.),* 1969, 221, 874.

FIZIOPATOLOGIA AFECŢIUNILOR STOMACULUI

Patologia stomacului repreezintă un capitol extrem de important prin frecvenţa şi gravitatea suferinţelor pe care le provoacă, de aceea a suscitat un interes deosebit atît pentru precizarea cauzelor şi mecanismelor principalelor afecţiuni gastrice, cît şi pentru îmbunătăţirea metodelor terapeutice.

Tulburările secreţiei şi motilităţii gastrice sînt de obicei prezentate separat. Astfel, pe baza aserţiunii general admise că activitatea peptică a sucului gastric este condiţionată de variaţiile conţinutului în HCl, tulburările secreţiei gastrice se clasifică în: *hipersecreţii cu hiperaciditate*, datorate fie augmentării masei celulelor parietale sau creşterii responsivităţii lor la stimulii secretagogi fiziologici, fie intensificării activităţii mecanismelor nervoase şi umorale care reglează gastrosecreţia şi *hiposecreţii cu hipoaciditate* pînă la achilie gastrică, consecutiv distrugerilor mucoasei gastrice prin diverse mecanisme. Tulburările motricităţii gastrice se clasifică, pe baza variaţiilor tonusului şi peristaltismului şi a timpului de evacuare a conţinutului stomacal.

În realitate însă, în diverse afecţiuni gastrice tulburările secretorii sînt întotdeauna asociate cu tulburări motorii, cele două funcţii fundamentale ale stomacului fiind foarte strîns corelate atît în condiţii fiziologice cît şi în patologie. De aceea, în continuare vor fi prezentate fiziopatologia anumitor afecţiuni gastrice (gastrite acute şi cronice, ulcere peptice etc.), fiziopatologia secreţiei de gastrină şi fiziopatologia motricităţii gastrice. Dată fiind frecvenţa intervenţiilor chirurgicale gastro-duodenale şi a consecinţelor lor patologice, un capitol prezintă fiziopatologia stomacului operat. În sfîrşit, pe baza consecinţelor ablaţiei totale a stomacului şi ale suprimării separate a principalelor funcţii gastrice, se va prezenta în concluzie importanţa stomacului pentru digestie şi absorbţie.

Fiziopatologia gastritelor acute

Gastrita acută constituie o entitate clinică polietiologică, reprezentînd inflamaţia acută a mucoasei gastrice survenită în urma acţiunii de scurtă durată a unor factori endo- sau exogeni asupra mucoasei gastrice. Denumirile gastrită acută erozivă, gastrită acută, corozivă, gastrită acută hemoragică, eroziune gastrică ilustrează particularităţile etiopatogenetice ale bolii.

Etiologia gastritelor acute

Etiologia gastritelor acute este multiplă şi complexă. În funcţie de factorii etiologici exo- sau endogeni

care le cauzează, se diferențiază următoarele tipuri etiologice:

a) gastrita acută medicamentoasă este produsă de o serie de droguri, despre care s-a demonstrat în mod cert că produc leziuni gastritice de tip acut (aspirina și alte antiinflamatorii nesteroidice — indometacina, fenilbutazona, ibuprofenul etc. —, rezerpina, imunosupresoarele);

b) gastrita acută prin ingestie de alcool;

c) gastrita acută prin substanțe corozive (acizi sau baze concentrate) este consecința acțiunii necrotizante a acestor substanțe asupra mucoasei gastrice;

d) gastrita acută erozivă de stres apare după intervenții chirurgicale, politraumatisme, stări de șoc, arsuri întinse;

e) gastrita acută flegmonoasă se instalează în cadrul septicemiilor, datorită constituirii microflegmoanelor la nivelul mucoasei;

f) gastrita acută prin reflux duodenal este rezultatul inflamației mucoasei gastrice, cu posibilitate de cronicizare, ce însoțește refluxul patologic de conținut duodeno-biliopancreatic în stomac;

g) gastrita acută ce însoțește puseele floride de ulcer duodenal, avînd etiopatogenie comună cu boala de bază;

h) gastrita acută și eroziunile gastrice în cadrul insuficienței renale acute și cronice, prezentînd o patogenie complexă.

Din punct de vedere patogenetic, concomitența factorilor cauzali nu este neobișnuită, realizînd mecanisme intricate de lezare a mucoasei gastrice (1, 4, 11, 13, 15).

Morfopatologia gastritelor acute

Morfopatologia gastritelor acute este caracterizată prin următoarele criterii macroscopice și microscopice:

a) Macroscopic, leziunile decelabile endoscopic constau în mucoasă edematoasă, hiperemică, cu depozite de mucus, eroziuni superficiale și zone de hemoragie, uneori ulcerații acute de diferite dimensiuni și profunzimi. Recuperarea morfologică a acestor leziuni este de obicei rapidă, dar ele se pot transforma și în leziuni cronice, sau pot recidiva, în cazul persistenței factorilor cauzali.

b) Microscopic, gastrita acută se caracterizează prin apariția unui infiltrat polimorfonuclear tranzitoriu, ce duce la edematierea mucoasei, dar respectă lamina propria a mucoasei. Epiteliul de suprafață din vecinătatea eroziunilor prezintă modificări degenerative (4, 13), în cazuri severe leziunile interesînd submucoasa și musculatura (15) și producînd ulcerații acute și leziuni ale glandelor gastrice (eroziuni profunde). În cazul gastritei flegmonoase se constată prezența microflegmoanelor, constituite din detritus celular și infiltratul abundent polimorfonuclear (15).

Patogenia gastritelor acute

Patogenia gastritelor acute este extrem de complexă, factorii etiologici menționați acționînd prin diferite mecanisme, care adeseori se intrică, realizează tabloul anatomo-clinic al gastritelor acute. Principalele mecanisme patogenetice implicate în producerea gastritelor acute sînt:

Alterarea barierei mucoasei

Conceptul barierei mucoasei gastrice, formulat de Davenport (1939) (8, 1, 16), se definește prin capacitatea mucoasei gastrice de a se opune retrodifuziunii ionilor, în special a H^+, dinspre lumenul gastric în mucoasă și a difuziunii Na^+ și K^+ din mucoasă spre lumen. În condiții fiziologice, bariera fiind intactă, difuziunea aces-

tor ioni în ambele sensuri este minimă. Structura anatomică responsabilă de impermeabilitatea relativă a mucoasei gastrice pentru cationi este insuficient cunoscută (8, 18). Se consideră că membrana celulară a epiteliului de suprafață, constituită din lipoproteine bistratificate, și joncțiunile intercelulare (desmosomii) dintre aceste celule (printre cele mai solide descrise în histologie), constituie substratul morfologic al barierei. Corespunzător acestei structuri, substanțele liposolubile sînt capabile de a altera bariera biochimică a mucoasei. Această barieră trebuie diferențiată de filmul de secreție bogată în mucoproteine ce învelește mucoasa și are rol de neutralizare (8, 11). Alterarea barierei mucoasei se manifestă prin creșterea retrodifuziunii H^+ (cu producerea acidozei intracelulare și intramucoase și interferarea metabolismului celular), creșterea luminală a concentrației Na^+ și pepsinei, creșterea conductanței electrice, eliberarea de histamină în mucoasă și lumenul gastric — cu stimularea consecutivă a secreției gastrice, creindu-se astfel un cerc vicios — și alterarea microcirculației gastrice (18).

Refluxul duodenal

Prezența refluxului duodenal patologic, excesiv documentată prin studii clinice și experimentale (1, 7, 10, 11, 13, 15, 18), permite expunerea mucoasei gastrice la acțiunea conținutului duodeno-bilio-pancreatic. Deși mecanismele biochimice prin care lichidele duodenale alterează mucoasa nu sînt pe deplin elucidate, se acordă un rol primordial acizilor biliari conjugați și lizolecitinei, care, ajungînd în contact cu mucoasa gastrică, lezează structura barierei mucoasei și exercită influențe citotoxice asupra epiteliului. Acțiunea acestor constituenți este potențată de pH-ul luminal scăzut, precum și de tulburarea microcirculației gastrice (17, 18).

Modificările microcirculației gastrice

Fluxul sanguin gastric are un rol permisiv în reglarea secreției gastrice acide (8, 11), în sensul că secreția gastrică acidă se modifică și în funcție de debitul sanguin gastric. Astfel, unii stimulenți ai secreției gastrice, precum histamina, produc și vasodilatație la nivelul mucoasei, microcirculația gastrică dispunînd de receptori de tip H_2. Alterarea microcirculației gastrice se poate produce prin hipotensiune (stări de șoc, hemoragii masive), vasoconstricție reflexă, deschiderea șunturilor arterio-venoase care derivează sîngele direct în submucoasă (13). Aceste modificări creează o ischemie generală sau focală a mucoasei, ce poate iniția apariția leziunilor degenerative celulare și a eroziunilor gastrice. Dacă factorul ischemic este asociat cu prezența hiperclorhidriei sau a acizilor biliari, leziunile produse sînt mai exprimate. Mecanismul vasomotor se pare că joacă un rol esențial în patogenia eroziunilor acute postoperatorii, de stress, după arsuri și politraumatisme.

Alterarea metabolismului prostaglandinelor

Prostaglandinele, sintetizate la nivelul mucoasei gastrice (PGE_1, PGE_2, PGI_2), sînt implicate în mod cert în reglarea secreției gastrice acide și citoprotecția mucoasei, efecte distincte din punct de vedere biochimic. Mecanismele posibile prin care prostaglandinele exercită efectul citoprotector (înțelegînd prin acest termen creșterea rezistenței barierei mucoasei față de factorii agresivi exo- și endogeni) sînt următoarele:

1. stimularea secreţiei mucoasei: prostaglandinele administrate oral cresc sinteza şi eliberarea mucusului gastric (10, 20), iar administrate topic cresc debitul de glucozamine al mucoasei, ca indicator al secreţiei de mucus, efect ce apare într-o măsură mai redusă şi după administrare i.v.;

2. prostaglandinele şi derivaţii lor sintetici, aplicaţi local sau i.v., măresc secreţia protectoare alcalină, augmentînd debitul de HCO_3^- (10);

3. PGE_2 stimulează „pompa de sodiu", restabilind efluxul de Na^+ produs de indometacină, ce duce la tumefierea osmotică a celulelor (19);

4. prostaglandinele activează adenilatciclaza din celulele nonparietale, acumularea de cAMP fiind considerată în acest caz ca mediator al citoprotecţiei (19);

5. efectul prostaglandinelor asupra microcirculaţiei gastrice este controversat, deoarece unele prostaglandine cu efect antisecretor (PGE_1, PGE_2), produc scăderea debitului sanguin al mucoasei, iar altele (PGI_2), pe lîngă inhibiţia secreţiei, produc şi vasodilataţie;

6. protejarea barierei mucoasei gastrice, efect ce se manifestă prin restaurarea alterării barierei (flux crescut de H^+, Na^+ şi K^+, creşterea secreţiei de pepsină) produse de aspirină, etanol şi acizi biliari (3, 19).

Mecanismele de acţiune ale unor factori etiologici

Aspirina şi alte antiinflamatorii nesteroidice

Aspirina şi alte antiinflamatorii nesteroidice, s-a demonstrat prin studii experimentale şi clinice (4, 15, 16, 18) că pot produce gastrite acute, eroziuni gastrice şi chiar ulcere gastrice. Aspirina, substanţa cea mai bine studiată în acest sens, produce eroziuni gastrice, atît prin administrare perorală cît şi i.v., mai ales dacă se administrează sub formă netamponată (18). La nivelul lumenului gastric, în mediu acid (pH-2), aspirina nedisociată, devenită liposolubilă, pătrunde în mucoasă şi intracelular inhibînd transportul activ de sodiu şi sinteza prostaglandinelor. Se pare că efectul aspirinei este mai puţin legat de retrodifuziunea ionilor de hidrogen (18). Administrarea experimentală sau terapeutică (20) a prostaglandinelor la om, restaurează integritatea funcţională a barierei mucoasei. Efectul aspirinei este potenţat de prezenţa concomitentă a refluxului biliar (1). Alte efecte sistemice ale aspirinei şi ale medicamentelor antiinflamatorii nesteroidice (alterarea funcţiei plachetare, activarea fibrinolizei, hipocoagulabilitatea) contribuie la apariţia manifestărilor hemoragice (5). Acţiunea acestor substanţe este de asemenea potenţată de anticoagulante şi fibrinolitice, care singure nu produc eroziuni şi hemoragii decît în cazul leziunilor gastrice preexistente (5). Efectul nociv al aspirinei asupra mucoasei gastrice poate fi parţial prevenit şi prin administrare de cimetidină şi probantină (4).

Alcoolul

Alcoolul alterează structura barierei mucoasei gastrice (4, 15, 18), mecanismul de acţiune fiind insuficient cunoscut. Etanolul are efect nociv asupra mucoasei gastrice atît în administrare acută cît şi cronică. Studiile endoscopice recente au demonstrat producerea gastritei acute şi a eroziunilor gastrice — complicate sau nu cu hemoragie digestivă superioară — prin ingestia alcoolului, unii considerînd că alcoolul, alături de unele medicamente, reprezintă cauza cea mai frecventă a gastritei acute erozive (21). Efectul alcoolului este şi mai exprimat dacă acţionează asupra unei mucoase cu modificări gas-

tritice cronice preexistente, sau pe terenul unei hepatite cronice sau ciroze de etiologie postnecrotică sau etanolică (21). Tabloul histologic realizat de alcool corespunde aspectului descris anterior în subcapitolul de morfopatologie a gastritelor, cu mențiunea că leziunile induse de alcool au tendință de localizare antrală. Mecanismele patogenetice prin care acționează alcoolul au fost studiate intensiv atît la animale cît și la om. S-a demonstrat astfel experimental că ingestia de alcool produce modificări degenerative ale epiteliului de suprafață, cu reducerea sintezei de mucosubstanțe, modificări ce sînt proporționale cu severitatea expunerii (cantitatea, concentrația și durata consumului). La om leziunile pot apare imediat după expunere sau la interval de 5—10 zile, secreția gastrică acidă și debitul de glicoproteine scăzînd paralel cu intensitatea modificărilor histopatologice. Alcoolul în concentrație de peste 8—10% alterează integritatea funcțională a barierei mucoasei, provocînd creșterea retrodifuziunii H^+ și edem interstițial, intrarea în mucoasă a ionilor de hidrogen ducînd la eliberarea de histamină, care, prin efectul vasodilatator, contribuie la accentuarea edemului și creșterea permeabilității capilare, cauzînd atît extravazarea plasmei în interstițiu cît și pierderea luminală a proteinelor. Alături de acest mecanism, s-a demonstrat că alcoolul poate inhiba transportul activ al H^+ și Cl^- (21). Studii electronomicroscopice au arătat că etanolul neionizat difuzează rapid prin membrana apicală, fiind liposolubil și, pătruns în interiorul celulelor, își exercită efectul nociv. Alți factori coexistenți, cum ar fi administrarea concomitentă de salicilați sau prezența factorilor stresanți, amplifică efectele nocive ale alcoolului, atît la animalele de experiență cît și la om (5, 18, 21).

Eroziunile și ulcerația acută de stres

Eroziunile și ulcerația acută de stres sînt de mult cunoscute, stresul fiind prezent în toate societățile, indiferent de orînduirea lor socială. Identificarea factorilor de risc pentru producerea lor a permis stabilirea unor categorii de indivizi care sînt expuși a face eroziuni sau ulcerații acute de stres.

Eroziunile gastrice sînt comune după anumite tipuri de stres, prezența lor fiind documentată endoscopic (12, 14, 18). Diversitatea factorilor stresanți ce duc la apariția eroziunilor acute este impresionantă, aceste leziuni fiind demostrate la bolnavii cu politraumatisme, traumatisme izolate cranio-cerebrale și/sau vertebrale, arsuri întinse (ce interesează 30—50% din suprafața corporală), degerături severe, intervenții chirurgicale laborioase (inclusiv intervenții pe stomac — rezecții, vagotomii), intervenții obstetricale, stări septice, șoc endotoxemic, stări de stres fizic sau psihic (prezența lor confirmîndu-se, spre exemplu, la o bună parte a combatanților din războiul vietnamez) (21).

Leziunile morfopatologice sînt multiple, focale, localizate predominant în porțiunea proximală a stomacului, dar cu posibilă extindere spre antru și chiar în duoden. Leziunile sînt de severitate variabilă, de la eroziuni superficiale pînă la ulcere acute penetrante și perforante (21). Prezența secreției clorhidrice și a tulburărilor microcirculatorii par a fi esențiale pentru patogenia acestor leziuni gastrice, reproducerea eroziunilor experimentale la animale neputînd fi obținută în absența acidului clorhidric. Dictonul „no acid — no ulcer" este valabil și în patogenia eroziunilor de stres, cu mențiunea însă că și un debit clorhidric minim este sufi-

cient pentru a genera eroziuni acute (2, 12, 18, 21).

Rolul alterării barierei mucoasei în condiţii de stres este controversat, întrucît se cunoaşte, pe de o parte, că în anumite condiţii (postoperator etc.) permeabilitatea mucoasei pentru H^+ creşte şi, pe de altă parte, că eroziunile acute se pot produce în cadrul şocului endotoxemic şi cu păstrarea integrităţii funcţionale a barierei (18, 21). Scăderea fluxului sanguin al mucoasei, comună stărilor de şoc, previne de altfel retrodifuziunea. Prezenţa concomitentă în aceste cazuri a azotemiei, icterului, precum şi medicaţia intensivă complexă ce se administrează acestor bolnavi, face dificilă aprecierea corectă a ponderii diferiţilor factori patogenetici.

Modificările microcirculaţiei gastrice în patogenia eroziunilor gastrice acute au fost bine studiate. Se consideră că reducerea fluxului sanguin gastric cu ischemie consecutivă, prin scurtcircuitarea arterio-venoasă datorită deschiderii şunturilor şi congestia venulară, constituie o condiţie iniţială ce premerge apariţia eroziunilor gastrice. Consecutiv acestor tulburări, cercetările recente (13, 21) au evidenţiat un metabolism energetic deficitar al mucoasei gastrice, care se manifestă prin scăderea nivelului celular de ATP, substanţă energogenă atît de necesară metabolismului.

Complexitatea patogeniei leziunilor erozive acute explică de ce încercările profilaxiei şi tratamentului lor cu anticolinergice şi blocanţi ai receptorilor de tip H_2 (care, de altfel, cresc retrodifuziunea ionilor de H^+), au rămas într-o bună măsură lipsite de eficacitate.

Gastrita acută şi eroziunile gastrice ce însoţesc ulcerul duodenal şi duodenita

Gastrita acută şi eroziunile gastrice ce însoţesc ulcerul duodenal şi duodenita sînt evidenţiate prin studii endoscopice şi histopatologice (7), fiind prezente la peste 40% din bolnavii cu ulcer duodenal. Se consideră că patogenia acestei gastrite este comună cu cea a ulcerului în general, deşi sînt necesare studii prospective, pentru a stabili dacă gastrita şi/sau gastroduodenita constituie o entitate independentă, sau face parte din tabloul anatomo-clinic al bolii ulceroase.

Imunosupresoarele şi citostaticele

Imunosupresoarele şi citostaticele pot duce la apariţia gastritei acute, cu eroziuni şi hemoragie digestivă superioară, prin mecanisme multiple (efect trombocitopenic, iritaţie locală, interferarea regenerării celulelor epiteliale, deprimarea imunităţii asociată cu infecţii virale — virus citomegalic etc. —, alterarea barierei mucoasei) (5, 6). Asocierea acestor droguri cu corticoizi, antiinflamatorii nesteroidice şi radioterapie, precum şi natura bolilor pentru care se administrează, fac ca efectul lor real în producerea leziunilor gastrice acute să fie dificil de apreciat (6).

Substanţele corozive

Substanţele corozive (acizi şi baze concentrate) produc o gastrită acută cu necroza epiteliului mucoasei gastrice, prin acţiune directă asupra mucoasei faringo-esofagiene şi gastrice.

Insuficienţa renală acută şi cronică

Insuficienţa renală acută şi cronică produce modificări morfopatologice multiple ale mucoasei gastrice, printre care şi cele de tip eroziv acut. Patogenia acestor leziuni este complexă şi insuficient cunoscută. Determinări-

le radioimunologice au demonstrat modificări ale profilului hormonal gastrointestinal în cursul insuficienței renale, rinichiul fiind principalul organ de degradare a acestor hormoni. Valorile circulante ale gastrinei, CCK-PZ, GIP și glucagonului sînt semnificativ crescute față de normal, iar somatostatina prezintă un nivel plasmatic scăzut față de normal. Corelarea acestor modificări cu valorile secreției acidopeptice și de mucus este dificilă, întîlnindu-se bolnavi cu insuficiență renală cronică asociată cu hipersecreție gastrică, hiposecreție și chiar cu aclorhidrie. Hipercalcemia, proprie osteopatiei din IRC sau indusă prin hemodializă, contribuie probabil și ea la producerea leziunilor gastrice (9, 14).

Modificările funcționale gastrice în cadrul gastritelor acute

Secreția gastrică acidă

Secreția gastrică acidă se modifică variabil în funcție de etiopatogenia leziunilor. În centrul patogeniei gastritelor acute stînd alterarea barierei mucoasei gastrice cu retrodifuziunea H^+, de obicei se întîlnesc valori de hipo- sau aclorhidrie tranzitorie. Deși unii factori acționează în sensul creșterii secreției gastrice (alcoolul prin stimularea transportului ionic activ, aspirina prin inhibiția sintezei de prostaglandine, inhibitori endogeni ai secreției), alterarea barierei mucoasei cu retrodifuziune consecutivă sînt predominante, astfel încît rezultatul net al acestor modificări este hipoclorhidria. În cazurile în care leziunea gastrică nu alterează integritatea barierei mucoasei (eroziunile de stres apărute după intervenții chirurgicale sau șoc endotoxemic), clorhidria este normală sau chiar crescută. Leziunile gastritice acute, care evoluează pe fondul unor stări hiperclorhidrice (cele ce însoțesc ulcerul duodenal sau cele apărute în cursul unor forme de IRC), respectă profilul acidosecretor al afecțiunii de bază. În cazul gastritei acute corozive, aclorhidria apare prin necroza elementelor parietale.

Secreția de pepsinogeni și eliberarea de pepsină

Secreția de pepsinogeni și eliberarea de pepsină cresc ca urmare a distrugerii barierei mucoasei de către factorii menționați anterior, concomitent avînd loc și pierderea unor cantități variabile de proteine plasmatice în sucul gastric. La producerea acestor tulburări contribuie retrodifuziunea H^+ în mucoasă, cu eliberare consecutivă de histamină și creșterea permeabilității capilare, ce duc la creșterea secreției de pepsinogeni, enzima contribuind la distrugerea capilarelor și venulelor, în urma căreia apar eroziunile și hemoragia (4).

Secreția de mucus

Secreția de mucus în gastritele acute provocate prin aspirină și antiinflamatorii nesteroidice, etanol și condiții de stres, se modifică, atît în sensul reducerii debitului de mucoproteine, cît și al alterărilor de compoziție. Biosinteza epitelială a mucoproteinelor este deficitară după ingestia de aspirină, iar alcoolul reduce sinteza de galactozamină și debitul mucosubstanțelor în sucul gastric. Sinteza și eliberarea glicoproteinelor nesulfatate scade și în condiții de stres. Modificările secreției de acid clorhidric, pepsinogeni și mucosubstanțe în cadrul gastritelor acute sînt tranzitorii și se restaurează precoce după înlăturarea factorilor cauzali.

Motilitatea gastrică

Motilitatea gastrică, în prezența modificărilor gastritice acute, este mai puțin studiată. Cercetările efectuate pe animale au demonstrat că etanolul reduce motilitatea gastrică și întîrzie evacuarea gastrică. La om, datele privind motilitatea gastrică în cursul ingestiei de alcool sînt controversate. Mecanismul prin care etanolul acționează asupra motilității gastrice este necunoscut.

Bibliografie selectivă

1. BERMADES P. — *Gastroenterol. clin. Biol.*, 1981, 5, 48—57.
2. BIVINS B. A. — *Surgery*, 1980, *88*, 3, 417—424.
3. BOMMELAER G. — *Gastroenterol. clin. Biol.*, 1980, 4, 415—417.
4. COOK A. R. — Drug Damage of Gastroduodenum. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 807—822.
5. COON W. W. — Drug-related and Hematological Disorders Associated with Gastrointestinal Bleeding. In: „Gastrointestinal Haemorrhage“ (sub red. Fiddien-Green G. R., Turcotte J. C.), Grune & Stratton, New York, 1980, p. 407—419.
6. FREIER D. T. — Gastrointestinal Haemorrhage in the Immunosuppressed Patient, Idem, p. 329—339.
7. GREENLAW R. și colab. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, *25*, 9, 660—672.
8. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“, (sub red. Sleisenger M., Fordtran S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1978, p. 640—660.
9. HALLGREN R., LANDELIUS J., FJELLSTROM K. E., LUNDQUIST G. — *Gut*, 1979, 20, 763—768.
10. KAUFFMAN G. I., REEVE J. J., GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, 239, 644—648.
11. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Gerhard Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
12. MARTIN L. F. și colab. — *Arch. Surg.*, 1979, 114, 492—496.
13. MOODY F. G. — Acute Stress Erosions and Ulceration. In: „Gastrointestinal Disease“, (sub red. Sleisenger M., Fordtron J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co, Philadelphia, 1978, p. 826—838.
14. OWYANG CH., MILLER J., DIMAGNO E. P., BRENNAN L. A., LIANG W. V. — *Proc. Mayo Clin.*, 1979, 54, 769—773.
15. PANAITESCU GH. — Gastritele acute. In: „Medicina internă“, (sub red. Bruckner I.), vol. II, Edit. medicală, București, 1980, p. 68—70.
16. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastro-duodenală, Edit. medicală, București, 1978.
17. RITCHIE W. P., CHERRY K. H. — *Ann. Surg.*, 1979, *189*, 5, 637—641.
18. RITCHIE W. P. — Pathophysiology of Erosive Gastritis and Stress Ulceration. In: „Gastrointestinal Haemorrhage“ (sub red. Fiddien G. R.-Green, Turcotte J. C.), Grune & Stratton, New York, 1980, p. 155—167.
19. ROBERT A. — *Gastroenterology*, 1979, 75, 761—767.
20. TABATA K., OKABE S. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, *25*, 6, 439—447.
21. VITCHUMONI C. S., GLASS G. B. J. — Alcohol Injury to Gastrointestinal Mucosa. In: „Progress in Gastroenterology“, (sub red. Glass G. B. J.), vol. III, Grune & Stratton, New York, 1977, p. 693—717.

Fiziopatologia gastritelor cronice

Termenul de gastrită a fost utilizat pînă nu de mult în mod impropriu, pentru a defini un cadru simptomatic vag în clinica bolilor stomacului. Prima descriere a bolii datează încă din anul 1728 și aparține lui Stahl, iar ulterior la delimitarea entității nosologice au contribuit Jones, Flint și Fenwick. Abordarea științifică a problemei a devenit posibilă însă abia după introducerea endoscopiei de către Schindler, metodă care

a permis vizualizarea directă a mucoasei gastrice *in vivo,* şi mai ales consecutiv perfecţionării aparaturii, care a făcut posibilă realizarea biopsiilor dirijate pentru recoltarea fragmentelor de mucoasă şi examinarea lor histopatologică. Descoperirea legăturilor dintre gastrita cronică şi unele procese imunologice a dus la creşterea interesului pentru studiul acestei boli şi, prin coroborarea criteriilor clinice, radiologice, endoscopice şi histologice, s-a reuşit conturarea nosologică a bolii. Astfel, termenul de gastrită cronică s-a restrîns la definirea leziunilor difuze ale mucoasei gastrice, de natură predominant inflamatorie şi atrofică, cu evoluţie morfoclinică cronică. Deoarece leziunile morfopatologice complexe domină pe cele inflamatorii, iar prezenţa acestora nu se corelează întotdeauna cu constatările clinice şi endoscopice, unii autori preferă termenul de gastropatie cronică (Fodor).

Etiologia gastritelor cronice

Etiologia gastritelor cronice este încă nelămurită, deoarece numeroase cauze produc modificări clinice şi endoscopice similare. Studiile histopatologice au precizat că frecvenţa gastritelor cronice, ca de altfel şi a aclorhidriei — consecinţă a atrofiei mucoasei gastrice —, creşte cu vîrsta, de aceea s-a susţinut intervenţia unor factori constituţionali corelaţi cu procesul îmbătrînirii. Dar majoritatea acestor studii au fost efectuate pe pacienţi cu diverse suferinţe gastrice şi de aceea nu se poate susţine că ar reflecta cu fidelitate modificări involutive fiziologice legate de vîrstă. De altfel nu rareori se găseşte normoclorhidrie la oameni trecuţi de 80 de ani.

Factorii alimentari, constînd din defecte ale igienei alimentare (neregularitatea meselor, tahifagie, polifagie, ingestia de fragmente alimentare insuficient masticate etc.), abuzul de cafea, ceai, condimente şi vegetale bogate în celuloză, ingestia de băuturi sau alimente prea reci sau prea calde realizează o iritaţie a mucoasei gastrice, dar nu produc gastrite cronice. Anumite alimente nu sînt tolerate de gastritici: vinul acru, oţetul, anumite glucide (mierea, dulceaţa), sosul tomat etc., dar nu se poate spune dacă acestea reprezintă cauza sau efectul gastritei.

Factorii toxici, reprezentaţi de alcoolismul şi tabagismul cronic, sau de administrarea repetată a unor medicamente care alterează bariera mucoasei gastrice (aspirină, fenilbutazonă etc.), sînt prezenţi uneori la bolnavii cu gastrite cronice. Un alt exemplu tipic este gastrita uremicilor, caracterizată prin congestie, sufuziuni hemoragice şi ulceraţii ale mucoasei, provocate de eliminările vicariante de uree şi alţi produşi de metabolism intermediar.

În general, se admite că factorii alimentari şi toxici, deşi irită mucoasa gastrică, probabil, că nu deţin un rol important în patogenia gastritelor cronice.

Refluxul conţinutului duodenal în stomac constituie adeseori cauza gastritelor cronice, sărurile biliare şi enzimele pancreatice provocînd leziuni ale mucoasei gastrice. Această cauză acţionează la pacienţii cu ulcer gastric, la care refluxul duodeno-gastric este frecvent şi sever, precum şi la cei care au suferit o gastrectomie parţială cu anastomoză gastrojejunală tip Billroth II, în restul cazurilor relaţia dintre refluxul duodenal şi gastrita cronică este deocamdată o ipoteză încă nedovedită clinic.

Factorii carenţiali au fost incriminaţi din cauza frecvenţei crescute a gastritelor cronice în diverse afecţiuni carenţiale. Astfel, în anemiile feriprive frecvenţa anticorpilor anticelulă parietală este mult mai mare

decît la populaţia normală, ceea ce ar explica tulburările în absorbţia intestinală a fierului. La rîndul său, carenţa de fier poate provoca leziuni ale mucoasei gastrice, dată fiind importanţa fierului în activitatea unor sisteme enzimatice. Administrarea de fier corectează uneori hipoclorhidria, mai ales la tineri, în timp ce alteori este total ineficientă. Gastrita cronică nu rareori este prezentă în anumite boli carenţiale grave (sprue, pelagră etc.). Importanţa factorilor carenţiali este bine demonstrată în patogenia gastritelor cronice care însoţesc aceste boli, dar nu şi în alte condiţii în care nu sînt prezente asemenea stări carenţiale.

Factorii infecţioşi pot întreţine gastritele, exemple fiind focarele infecţioase dentare, sinusale sau rinofaringiene. Uneori gastritele sînt consecinţa unei moniliaze buco-faringiene, instalată ca urmare a administrării prelungite de antibiotice. Gastrita pacienţilor care au suferit operaţii gastrice mutilante este întreţinută uneori de o jejunită infecţioasă, sau de microabcese provocate de firele de sutură neresorbite.

Factorii imunologici probabil că deţin un rol important în patogenia gastritelor cronice, deoarece foarte frecvent în serul şi sucul gastric al acestor bolnavi se găsesc autoanticorpi, care reacţionează specific cu antigeni ai mucoasei gastrice. Unii din aceşti autoanticorpi, de tip blocant sau precipitant, împiedică combinarea factorului intrinsec cu vitamina B_{12} şi, respectiv, reacţionează cu complexul factor intrinsec — vitamină B_{12}, provocînd uneori tulburări ale absorbţiei jejunale a acestei vitamine. Foarte frecvent în serul şi sucul gastric ale pacienţilor cu anemie pernicioasă se găsesc anticorpi anticelulă parietală, prezenţi şi la vîrstnici şi în cursul unor afecţiuni care se însoţesc de gastrite cronice (anemie feriprivă, boală Addison, diabet zaharat etc.). Anticorpi anticelulă parietală şi antifactor intrinsec au fost evidenţiaţi frecvent şi în serul pacienţilor cu afecţiuni tiroidiene autoimune (tiroidită, boală Hashimoto, mixedem), iar în serul pacienţilor cu anemie pernicoasă frecvent există anticorpi antitiroidă. Dar prezenţa şi titrul acestor autoanticorpi nu sînt corelate cu gravitatea şi evolutivitatea gastritelor cronice şi, de aceea, nu s-a putut încă preciza dacă aceşti anticorpi sînt cauza gastritelor cronice, care ar avea deci o patogenie autoimună şi nici dacă deţin vreun rol în cronicizarea şi agravarea leziunilor gastritice. Autoanticorpii gastrici nu se găsesc la pacienţii cu gastrite postgastrectomie şi nici la cei cu leziuni gastritice provocate de agenţi fizici sau chimici. Aceste constatări sprijină ipoteza că, cel puţin la unii pacienţi, mecanismele autoimune intervin cu rol etiologic în gastritele cronice, dar dovezile aduse sînt încă insuficiente.

Menţionarea principalilor factori etiologici ai gastritelor cronice dovedeşte polietiologia acestei entităţi nosologice, care apare ca rezultat final al acţiunii unor variaţi agenţi cauzali. Dacă uneori gastritele cronice pot fi atribuite cu certitudine unei anumite cauze, de multe ori etiologia lor rămîne necunoscută şi, ca urmare, tratamentul nu poate fi etiologic, ci doar simptomatic.

Morfopatologia gastritelor cronice

Morfopatologia gastritei cronice este caracterizată prin alterări care interesează toate tunicile peretelui gastric, dar identitatea histopatologică a bolii este conferită de modificările mucoasei gastrice. În principiu există trei tipuri de modificări histologice: atrofia elementelor glanduloepiteliale ale

mucoasei (răspunzătoare de răsunetul funcțional al bolii), apariția infiltratului celular al mucoasei și metaplazia intestinală a mucoasei, epiteliul de tip secretor al mucoasei transformîndu-se într-un epiteliu de tip absorbtiv (4, 17). Extinderea topografică și intensitatea acestor modificări sînt variabile, fiind supuse intervențiilor etiopatogenice. Identificarea lor exactă și particularitățile lor morfologice au beneficiat de studiile endoscopice și investigațiile histoenzimologice recente.

Schindler, pe baza criteriilor endoscopice macroscopice, propune clasificarea gastritelor în următoarele tipuri:

a) Gastrita atrofică: mucoasa gastrică palidă, cu pliuri subțiri, aplatizate, colorată cenușiu-gălbui, cu desenul vascular evident.

b) Gastrita superficială: mucoasa gastrică roșie, congestionată, pletorică, pliuri tortuoase, neregulate, friabilitate mare a mucoasei, motilitate crescută, eroziuni superficiale. Aceste modificări sînt dificil de diferențiat de cele postalimentare.

c) Gastrita hipertrofică: mucoasa intens congestionată, cu exsudat abundent, pliuri îngroșate, pletorice, asemănătoare circumvoluțiunilor cerebrale.

La aceste 3 tipuri se mai adaugă gastrita de acompaniament, „satelită", care include leziunile de tip gastritic ce însoțesc alte boli ale stomacului și duodenului (ulcer gastric și duodenal, stomacul operat, carcinomul gastric etc.).

Corelația dintre rezultatele endoscopice și cele histologice — incluzînd și analize ultrastructurale — este doar relativă (21). Diagnosticul gastritei cronice printr-o simplă examinare endoscopică este posibil doar în 60% din cazuri și de aceea biopsiile multiple, iterative, sînt obligatorii. Endoscopia are rolul de a identifica prezența sau absența gastritei cronice, confirmarea ei histologică nefiind întotdeauna concordantă cu rezultatul endoscopic. În clinică există o heterogenitate pronunțată a formelor macroscopice menționate, deseori ele coexistînd, de exemplu, zonele atrofice pot alterna cu cele hipertrofice. Superpozabilitatea modificărilor endoscopice cu cele histopatologice este incertă, în sensul că modificările macroscopice evidente se pot dovedi a fi fără substrat histologic și invers, modificările inflamatorii avansate pot fi lipsite de expresie endoscopică.

Datorită acestor neconcordanțe, actualmente se acceptă clasificarea histologică a gastritei care, după topografia leziunilor, include: gastrita cronică fundică (tip I sau A) și gastrita cronică antrală (tip II sau B) (Strickland și Mackey), cele două forme prezentînd o distribuție a caracterelor histopatologice etiologic diferită. Unii autori (Wolff, Villardel, Ottenjahn), datorită incertitudinii criteriilor histologice, definesc gastrita cronică numai ca inflamația corpului gastric — gastrita fundică —, considerînd că antrul și corpul stomacului se comportă în mod diferit.

Leziunile histopatologice întîlnite în gastrita cronică realizează 3 aspecte: gastrita superficială, gastrita atrofică și atrofia gastrică (12), la care se adaugă, ca modificare particulară, metaplazia intestinală.

Gastrita superficială

Gastrita superficială este caracterizată prin coexistența unui infiltrat inflamator abundent al mucoasei și submucoasei cu modificări atrofico-degenerative incipiente ale elementelor glandulare. Infiltratul inflamator, constituit din limfocite, plasmocite, polimorfonucleare neutrofile și rare eozinofile, este localizat superficial, în aria foveolară a

mucoasei și nu invadează decît rareori spațiul dintre glande și submucoasă. Semnificația patogenetică a elementelor infiltrative este incomplet cunoscută. Prezența neutrofilelor pledează pentru o inflamație acută, eozinofilele trădează intervenția unui mecanism alergic, iar elementele limfoplasmocitare sugerează implicația unui mecanism imunologic de tip umoral și/sau celular. Experimental însă, leziunile parietocelulare, induse de administrarea cronică de anticorpi anticelulă parietală (ACP) și antifactor intrinsec (AFI), nu sînt însoțite de modificări infiltrativ-inflamatorii.

Identificarea subpopulațiilor limfocitare pe baza diferiților markeri imunologici nu a permis încă concluzii relevatorii. Mucoasa gastrică conține în mod normal elemente plasmocitare, aparținînd lanțului imunocitar ce este distribuit de-a lungul întregului tract digestiv (3). Aceste celule în mod normal sînt limfocite de tip B și produc IgA secretor (3, 15). În gastritele cronice studiile prin imunofluorescență au demonstrat înmulțirea acestor elemente atît în fragmentele biopsice prelevate din zona fundică cît și în cele din zona antrală, constatare care pledează pentru intervenția unor mecanisme alergice, cu participare histaminică.

Modificările degenerativ-atrofice din gastrita superficială sînt incipiente, în unele cazuri structura glandulară fiind intactă. Suprafața epiteliului columnar este neregulată, celulele, al căror număr poate fi scăzut, devin cuboidale, au citoplasmă bazofilă, nucleu hipercromatic și conținutul în mucus scăzut. Palmer (cit. de 17) descrie modificări necaracteristice: citoplasmă granulară, palidă, picnoză nucleară, leziuni ce pot duce chiar la apariția eroziunilor superficiale. Alteori, prin dilatarea glandelor se formează chisturi glandulare, dar acestea sînt mai caracteristice stadiului atrofic. Grosimea mucoasei este de cele mai multe ori normală. Gastrocitograma demonstrează creșterea exfolierii superficiale a mucoasei, tradusă prin înmulțirea elementelor epiteliale — cu modificările celulare descrise (granularea citoplasmei, picnoză, dezintegrarea nucleului) (1).

Gastrita atrofică

Gastrita atrofică succedînd de cele mai multe ori gastritei superficiale, este caracterizată prin aceleași modificări ca și aceasta, dar într-un grad mai avansat. Astfel, abundența infiltratului celular este mai evidentă, predominînd plasmocitele și limfocitele, dispuse spre stratul superficial al mucoasei. Proporția de celule producătoare de IgA crește, apărînd și celule care sintetizează imunoglobuline de tip IgG și mai ales IgE (14). Alături de infiltrat, trăsătura dominantă a gastritei atrofice este dispariția progresivă a celulelor parietale și principale, însoțită de modificările secretorii concordante. Atrofia glandulară este variabilă, unele glande dispărînd total, alteori aceeași glandă putînd prezenta grade diferite de atrofie a diferitelor tipuri celulare. Uneori modificările atrofice ale mucoasei lipsesc — gastritele interstițiale. Lacuna structurală cauzată de atrofia elementelor glandulare este completată prin apariția celulelor secretorii de mucus, asemănătoare glandelor pilorice — *metaplazia pseudopilorică*. În acest stadiu, în mod obișnuit apare și metaplazia intestinală (sau intestinalizarea mucoasei gastrice), proces histologic asupra căruia se va reveni mai departe. Intensitatea și gradul de extindere a metaplaziei intestinale sînt variabile, de la prezența izolată a celulelor caliciforme pînă la întregi zone acope-

rite cu mucoasă de tip intestinal. Submucoasa este infiltrată, musculatura mucoasei este normală sau infiltrată, grosimea totală a mucoasei este redusă. Leziunile pot fi difuze sau diseminate, observîndu-se multiple stadii intermediare în ceea ce privește intensitatea și extinderea leziunilor; zonele de gastrită superficială pot alterna cu cele de gastrită atrofică. Leziunile fundice au tendința de a se extinde lent în spre antru, iar cele antrale în sens cranial.

Studii enzimologice recente (10, 13) au stabilit corelații histoenzimologice privind gradul modificărilor degenerative și echipamentul enzimatic al epiteliului gastric. Astfel, studiul repartizării și activității diferitelor enzime în zone distincte ale stomacului normal și ale celui cu modificări gastritice, a arătat că o serie de enzime implicate în secreția de HCl (ATP-aze dependente de Na^+, K^+ și HCO_3^-) sînt indicatori sensibili ai intensității și extinderii modificărilor gastrice. La fel, cercetările noastre (12) au demonstrat o corelație pozitivă între activitatea anhidrazei carbonice, capacitatea secretorie de HCl și modificările histopatologice ale mucoasei gastrice.

Atrofia gastrică

Atrofia gastrică, gradul cel mai avansat al gastritei cronice este caracterizată prin dispariția ireversibilă a glandelor fundice. În locul structurilor glandulare se pot evidenția doar celule parietale și principale izolate, epiteliul secretor fiind înlocuit cu celule mucoase și de tip intestinal, caliciforme, cu dispoziție difuză. Modificările regenerative sînt absente. În contrast cu primele două forme, în atrofia gastrică dispare în mare parte și elementul infiltrativ, reacția inflamatorie reducîndu-se la prezența cîtorva polimorfonucleare și foliculi limfatici. Grosimea mucoasei se reduce evident, într-un caz publicat grosimea totală a mucoasei era de 0,34 mm (Palmer, cit. 18).

Tabelul VIII prezintă sintetic caracterele histologice ale celor trei tipuri de gastrită.

Relația topografică dintre gastrita fundică și cea antrală

După cum s-a amintit, există opinii după care gastrita antrală este distinctă de cea a corpului gastric. Dife-

TABELUL VIII

Caractere histologice	Gastrită		Atrofie gastrică
	Superficială	Atrofică	
Macroscopic (endoscopie)	G. atrofică, hipertrofică sau superficială	G. atrofică	G. atrofică
Neregularitatea epiteliului	prezentă	prezentă sau absentă	absentă
Infiltrat neutrofil	prezent	prezent	ocazional
Infiltrat limfoplasmocitar			
— celule Ig A	prezent	intens	absent
— celule Ig E	absent	prezent	absent
Atrofie glandulară	incipientă sau normal	prezentă (variabil)	foarte pronunțată
Metaplazie intestinală	absentă	prezentă	prezentă
Celule endocrine	normale	crescute	mult crescute
Activitate enzimatică	normală	scăzută	absentă

renţierea lor se datorează atît unor dificultăţi metodologice, cît şi unor deosebiri, dacă nu fundamentale, cel puţin de nuanţă, în ceea ce priveşte incidenţa, caracterul histologic şi evoluţia.

Dar analiza diferenţelor histologice, epidemiologice şi evolutive ale gastritei fundice şi antrale, arată atenuarea lor pe măsură ce leziunile progresează.

Prelevarea endoscopică a materialului biopsic din zona antrală, dificilă în trecut din cauza aparaturii inadecuate, actualmente se practică curent datorită perfecţionării tehnice a aparatelor. Trebuie însă menţionat că distingerea endoscopică a graniţei dintre zona fundică şi antrală este aproape imposibilă. O serioasă dificultate rezultă şi din faptul că, în vreme ce zona fundică dispune de o baterie de teste funcţionale secretorii — care se corelează bine cu leziunile histopatologice —, posibilităţile de explorare a zonei antropilorice sînt mult mai modeste. Se poate admite că nivelul gastrinemiei reprezintă un indicator al funcţiei antrale, deşi, nu rareori rezultatele sînt neconcludente.

Metaplazia intestinală este mai frecventă şi mai extinsă în antru, dar aprecierea gradului de atrofie a glandelor în gastrita antrală este dificilă, deoarece, chiar şi în condiţii normale, populaţia glandulară a acestei regiuni este mai redusă (A se vedea „Anatomia funcţională a stomacului"); de asemenea, populaţia limfoplasmocitară normală este mai abundentă în antru decît în zona fundică, ceea ce face ca diferenţierea unui infiltrat normal de unul patologic să fie anevoioasă.

Epidemiologic, gastrita antrală, deşi mai greu de definit histopatologic, este mult mai frecventă decît cea fundică, iar incidenţa ei creşte cu vîrsta mult mai evident decît cea a gastritei fundice. Studiile populaţionale privind extinderea modificărilor gastritice (Siurala, Varis, Wolff), mai ales în relaţia lor cu ulcerul gastric şi carcinomul gastric, constituie un domeniu pasionant al epidemiologiei gastroenterologice, ele fiind într-un stadiu avansat în unele ţări (ţările scandinave, R.F.G., Italia); prezentarea detaliată a acestor date depăşeşte cadrul acestui capitol, dar diferenţele privind incidenţa gastritei antrale şi fundice — argumentate epidemiologic — sînt de reţinut.

Din punct de vedere evolutiv, gastrita antrală se extinde în sens piloro-cardial, progresiunea leziunilor fiind mai marcată pe mica curbură, limita dintre antru şi fundus deplasîndu-se în sens cranial. Propagarea gastritei în sens invers este mai lentă şi mai rară (19).

S-au descris cazuri de gastrită cronică fundică severă (asociată sau nu cu anemie pernicioasă), în care antrul apare histologic normal, şi invers, modificări antrale avansate — mai ales datorită refluxului biliar care figurează ca un factor etiologic primordial în gastrita antrală — coexistînd cu o zonă fundică neinteresată histologic, sau funcţional. Gastrita cronică antrală apare mai ales în asociere cu ulcerul gastric, carcinomul gastric şi refluxul biliar.

Metaplazia intestinală constă în transformarea histologică a epiteliului gastric de tip secretor într-un epiteliu de tip absorbtiv, prezent în mod normal la nivelul intestinului subţire. Importanţa fiziopatologică a acestui proces constă în faptul că dezvoltarea carcinomului gastric se face în mod preferenţial în zonele de metaplazie intestinală (3, 4, 10, 15). Debutînd în antru, metaplazia intestinală se extinde progresiv dinspre pilor spre fund, în cazuri avansate putînd înlocui întreg epiteliul secretor al stomacului. Prezenţa metapla-

ziei intestinale nu se poate aprecia gastroscopic, evidenţierea ei fiind posibilă numai histologic. Biopsiile oarbe pot fi deseori negative, deoarece dezvoltarea metaplaziei se face zonal; de aceea, se recomandă ca biopsia să se facă sub control vizual şi din mai multe zone.

Metaplazia intestinală se poate întîlni — extrem de rar — chiar şi în stadiul de gastrită superficială, dar odată cu progresiunea atrofiei devine o leziune comună. Zonele de metaplazie se dezvoltă cu precădere pe mica curbură, apariţia pe marea curbă fiind neobişnuită. Intestinalizarea mucoasei gastrice trebuie diferenţiată de heterotopia mucoasei de tip intestinal, care se întîlneşte extrem de rar şi în care restul mucoasei gastrice este de aspect normal.

Investigaţiile electronomicroscopice recente au precizat că metaplazia intestinală se dezvoltă treptat. În stadiile iniţiale, printre glandele gastrice, cu celule cilindrice, histochimic PAS-pozitive, îşi fac apariţia cripte de tip intestinal, metaplazice, constituite din celule nesecretoare, absorbtive, prevăzute cu „margine în perie" şi celule caliciforme. Primele celule de acest tip, apar la nivelul gîtului şi istmului glandelor, acolo unde în mod normal se află celulele epiteliale nediferenţiate, cu activitate mitotică crescută. Celulele de tip intestinal sînt identice cu cele din mucoasa jejunală, principalele lor caracteristici microscopice fiind: forma columnară, baza mai largă, nucleul cu nucleol proeminent, absenţa granulelor zimogene şi de mucus şi prezenţa microvilozităţilor (semn al funcţiei absorbtive), care, puţine la număr la unele celule, la altele alcătuiesc o veritabilă „margine în perie". Elemente de acest tip se întîlnesc în număr redus şi în mucoasa normală, unde migrează spre suprafaţa foveolelor, în timpul migrării diferenţiindu-se, proces ce se poate evidenţia histochimic prin reapariţia mucusului PAS-pozitiv.

Pe măsura apariţiei elementelor metaplazice, celulele parietale şi principale suferă o degradare progresivă, îşi reduc dimensiunile, organitele intracelulare diminuează.

Din punct de vedere funcţional, celulele de tip intestinal nu se deosebesc de enterocitele normale, studiile enzimologice evidenţiind tot echipamentul enzimatic caracteristic enterocitelor (leucinaminopeptidază, dizaharidaze, β-glucuronidază, LDH, 5-nucleotidază, ATP-ază, fosfatază alcalină). Unele din aceste enzime (β-glucuronidaza) se pot regăsi şi în sucul gastric, unde nivelul lor crescut poate sugera prezenţa gastritei atrofice. Studiul funcţiilor absorbtive ale zonelor de metaplazie a demonstrat că celulele intestinale pot capta glucide, lipide şi aminoacizi, intensitatea absorbţiei fiind asemănătoare cu cea intestinală.

Metaplazia intestinală, comună în gastrita cronică atrofică, poate apare şi în alte condiţii fiziopatologice, atît în stomac cît şi în alte organe. Un studiu recent (10) demonstrează prezenţa ei la 54% din bolnavii cu ulcer duodenal şi la 65% din bolnavii cu ulcer gastric, localizată antral şi avînd tendinţă de invadare a corpului doar în carcinomul gastric şi uneori în ulcerul gastric. Intestinalizarea mucoasei poate apare şi la nivelul vezicii urinare, a vezicii biliare şi a cavităţii nazale.

Cinetica celulară a epiteliului gastric în gastrita cronică

Studiul proliferării celulare a mucoasei gastrice a evidenţiat diferenţe semnificative între epiteliul normal

și cel gastritic. În gastritele cronice are loc o multiplicare augmentată a celulelor mucoide, care în mod normal se diferențiază ca epiteliu superficial. Această activitate proliferativă crescută se poate aprecia prin studiul incorporării timidinei marcate cu ^{3}H, care este maximă în zonele de atrofie severă. Aceste celule, în loc să devină prin diferențiere celule parietale și principale, devin celule intestinale. Factorul inițiator al acestui fenomen nu se cunoaște, dar activitatea proliferativă crescută duce la dediferențiere și atipie celulară, motiv pentru care modificările atrofice, asociate cu cele de metaplazie intestinală, sînt considerate precanceroase, deși uneori ele regresează, iar alte ori persistă neschimbate timp îndelungat (Oehlert, cit. 10). Studiile citopatogenetice privind relația acestor modificări cu carcinogeneza sînt în curs.

Timpul de regenerare a epiteliului normal este de 72 de ore, iar în cazul gastritei atrofice, timpul se reduce la 42 de ore (19), diferența realizîndu-se pe seama fazei G_1 a ciclului celular. *Turnover*-ul celular crescut se traduce și prin conținutul crescut de ADN al sucului gastric. Corelația acestei hiperregenerări cu efectul trofic al hipergastrinemiei — comună în gastrita cronică — și cu efectul antitrofic al anticorpilor anticelulă parietală (ACP) și antifactor intrinsec (AFI) nu este încă investigată.

Modificările histopatologice descrise mai sus se instalează progresiv, în decursul unei evoluții lungi, ce poate cuprinde chiar mai multe decenii. Ele aduc după sine o suită de modificări funcționale gastrice secretorii, motorii și endocrine, care explică manifestările clinice atît de variate și necaracteristice ale gastritelor cronice.

Funcția secretorie în gastritele cronice

Secreția acidului clorhidric

Secreția acidului clorhidric scade progresiv în gastritele cronice pînă la aclorhidrie, datorită distrugerii progresive a elementelor parietale. În gastrita superficială, secreția acidă este adeseori normală sau ușor redusă. Diminuarea semnificativă a secreției putînd evolua pînă la aclorhidrie este comună în gastrita atrofică, iar în atrofia gastrică aclorhidria histaminorezistentă reflectă dispariția elementelor parietale.

Termenul de aclorhidrie este subiectul discuțiilor contradictorii. Diferiți autori indică limite variabile de pH, peste care se consideră aclorhidria ca fiind reală. Astfel, Baron propune ca limita de pH al sucului gastric peste care se poate vorbi de aclorhidrie să fie 7,0, Moor 7,4, Card și Sircus 6,0 și Christiansen 3,5. Diferențele țin de speculații metodologice și interpretative.

Analizînd parametrii secreției gastrice acide, se constată că în gastrita cronică scăderea concentrației H^+ și a debitului clorhidric sînt concordante, atît în secreția bazală cît și în cea stimulată cu histamină, pentagastrină, insulină, histamină+calciu, în timp ce volumul secreției suferă modificări mai puțin exprimate. Unii autori, pornind de la rezultate obținute pe loturi destul de mari de bolnavi, stabilesc anumite limite pentru debitul acid, sub care s-ar putea afirma prezența unei gastrite atrofice. Această limită a debitului acid maximal (MAO) este stabilită sub 8—10 mEq/1. Avînd în vedere marea dispersie a valorilor normale ale secreției gastrice și diferențele considerabile dintre populații, sex, vîrstă

şi zone geografice stabilirea unor asemenea limite este contestabilă, mai ales ţinînd seama de faptul că natura stimulentului şi calea de administrare influenţează semnificativ răspunsul secretor. Din aceste motive, pentru identificarea aclorhidriei se preconizează stimularea cu pentagastrină 6 μg/kg subcutanat sau 1,5 μg/kg în perfuzie, sau cu histamină fosfat în doză de 0,04 mg/kg (sau histamină clorhidrică 0,025 mg/kg). Cercetările noastre (13) au arătat că stimularea secreţiei acide cu histamină maximală (0,04 mg/kg) asociată cu calciu (clorură de Ca 15 mg/kg) determină un răspuns supramaximal, contribuind la o delimitare funcţională mai adecvată a gastritelor cronice. Valoarea clinică a testelor secretorii maximale este considerabilă în caracterizarea gastritelor cronice avansate, care evoluează cu aclorhidrie rezistentă la stimuli. În schimb, aceste teste sînt inadecvate pentru identificarea formelor comune de gastrită cronică cu grade variabile de atrofie, datorită suprapunerii rezultatelor cu valorile normale.

Corelaţia dintre severitatea histologică a atrofiei elementelor glandulare şi scăderea secreţiei acide este pozitivă şi exactă, întîlnindu-se însă şi discrepanţe, din cauză că hipo- sau aclorhidria se datorează nu numai scăderii numărului elementelor parietale, ci şi ruperii barierei mucoasei, care duce la o marcată creştere a retrodifuziunii H^+. Recoltarea inadecvată a fragmentelor biopsice, care poate furniza date histologice eronate şi evoluţia parcelară a gastritei constituie alţi factori de neconcordanţă între datele histologice şi cele secretorii.

Concentraţia celorlalţi electroliţi ai sucului gastric este variabilă. Componenta alcalină, nonparietală, a sucului gastric creşte, deoarece aceste elemente devin predominante în cursul evoluţiei modificărilor atrofice. Sodiul se găseşte de obicei în concentraţii crescute faţă de cele normale.

Secreţia pepsinică

Secreţia pepsinică scade paralel cu modificările secreţiei acide. În gastrita superficială, atît secreţia de pepsină, cît şi nivelul plasmatic al pepsinogenilor PG I sînt deobicei normale, iar accentuarea modificărilor atrofice iniţiază şi scăderea pepsinei din sucul gastric. Deoarece masa celulelor zimogene este considerabil mai mare decît cea a celulelor parietale, scăderea pepsinei nu este atît de marcată comparativ cu cea a HCl, explicînd constatarea că pepsina poate fi încă prezentă în sucul bolnavilor cu aclorhidrie histaminorezistentă.

Corelaţia dintre scăderea celulelor principale şi nivelul pepsinogenilor din sînge şi urină este deobicei semnificativă, astfel că la bolnavii aclorhidrici nivelul sanguin al pepsinogenilor PG I este scăzut, iar răspunsul postalimentar sau posthistaminic este absent sau foarte slab. Invers, hiperpepsinogenemia şi eliminarea urinară scăzută de uropepsinogen pot indica existenţa modificărilor atrofice. Heterogenitatea genetică a secreţiei de pepsină face însă dificilă interpretarea rezultatelor. Există cazuri în care degenerescenţa celulară duce la o eliberare crescută de pepsinogen în sînge şi în care hiperpepsinogenemia coexistă cu scăderea secreţiei acide şi cu modificări atrofice.

Confruntarea modificărilor histologice cu determinarea secreţiei de pepsină evidenţiază o corelaţie pozitivă, desigur respectînd amendamentele metodologice amintite.

Secreţia factorului intrinsec

Secreţia factorului intrinsec (FI) scade pînă la dispariţie, ca urmare a atrofiei celulelor parietale. La individul normal, debitul bazal şi stimulat de HCl şi secreţia F.I. sînt strîns corelate, dar în cursul evoluţiei gastritei cronice, debitul acid pare a fi mai vulnerabil. Corelarea modificărilor F.I. cu cele ale secreţiei acide a relevat că secreţia acidă este cea care dispare prima. Totuşi, doar 1—10% din bolnavii cu gastrită cronică atrofică idiopatică (neasociată cu anemie pernicioasă) devin anemici, fapt ce se datorează secreţiei fiziologice excedentare de F.I.; stomacul secretă 8 000 U F.I./oră (ng/ml/min), cantitate din care doar 500 U este necesară absorbţiei vitaminei B_{12}. Apariţia anemiei megaloblastice nu se datorează doar scăderii absolute de F.I., ci şi apariţiei în sucul gastric a anticorpilor blocanţi şi precipitanţi, care neutralizează factorul intrinsec. De altfel, prin scăderea HCl scade şi reducerea fierului alimentar, fenomen care duce la tulburarea absorbţiei fierului şi în timp la anemie microcitară hipocromă.

Acurateţea determinării secreţiei factorului intrinsec este deosebit de importantă. Dispunem de metode indirecte cu valoare estimativă, bazate pe studiul absorbţiei şi utilizării vitaminei B_{12} (testul Schilling, captarea hepatică a vitaminei B_{12} marcată radioactiv etc.) şi de metode directe, radioimunologice, care dau rezultate mult mai exacte. Totuşi, în unele cazuri F.I. nu poate fi evidenţiat prin metode directe, în timp ce metodele indirecte atestă prezenţa absorbţiei de vitamină B_{12}.

Importanţa clinică a determinării F.I. constă în diferenţierea gastritei cronice simple (idiopatice) de anemia pernicioasă, precum şi în diferenţierea anemiilor care apar după intervenţii gastrice.

Secreţia de mucus

Secreţia de mucus suferă modificări cantitative şi calitative, ca urmare a proliferării celulelor superficial mucoide şi a metaplazei pseudopilorice a celulelor glandulare, prin care celulele parietale şi principale sînt înlocuite cu glande pilorice, constituite predominant din celule producătoare de mucus. Creşterea cantitativă a mucusului se datorează înmulţirii celulelor producătoare de mucus, iar modificările calitative constau în creşterea albuminelor şi a globulinelor din mucus, concomitent cu scăderea acidului neuraminic. Creşterea exsudatului albuminic nu este caracteristică gastritei atrofice, fiind prezentă şi în carcinomul gastric şi mai ales în boala Ménétrier (gastrita cu pliuri gigante). La creşterea globulinelor contribuie infiltratul limfoplasmocitar şi apariţia imunoglobulinelor în sucul gastric. Scăderea acidului neuraminic duce la alterarea proprietăţilor stereochimice ale mucoasei, care au ca rezultat ruperea barierei mucoasei şi augmentarea retrodifuziunii H^+.

Funcţia motorie în gastritele cronice

Pe lîngă tulburările secretorii, dominante sub aspect fiziopatologic, gastrita cronică produce şi modificarea motricităţii stomacului (5, 8, 15). Peristaltismul gastric creşte în fazele evolutive precoce ale gastritei cronice, apoi scade proporţional cu gradul de fibroză a mucoasei şi muscularei (8). Totodată, presiunea sfincterului esofagian inferior creşte. Motricitatea antrală scade, intervenind probabil şi hipergastrinemia care întîrzie evacuarea gastrică. Deprimarea motricităţii gastrice este în legătură şi cu refluxul biliar, căruia i se atribuie un rol patogenetic important în

agresiunea mucoasei, datorită conținutului în acizi biliari și lizolecitină (7, 8, 15).

Hormonii gastrointestinali în gastritele cronice

Prin studii imunohistologice s-a constatat că în gastritele cronice atrofice se modifică numărul și dispoziția elementelor endocrine din mucoasa gastrică. Astfel, celulele cu activitate endocrină se înmulțesc în zona antrală și își fac apariția și în zona fundică, unde în mod normal nu se găsesc. Hiperplazia celulelor endocrine apare și în carcinomul gastric și sindromul de antru reținut.

Gastrita cronică atrofică, asociată sau nu cu anemia pernicioasă, realizează condiții fiziopatologice tipice pentru cuplarea hipo- sau aclorhidriei cu hipersecreția de gastrină. Prezența secreției acide fiind inhibitorul fiziologic al eliberării de gastrină, în gastritele cronice scăderea progresivă a secreției acide va provoca creșterea gastrinemiei, care poate fi însoțită de hiperplazia celulelor endocrine antrale (același tip de hipergastrinemie se realizează de altfel și după vagotomie). Prin acest mecanism, în care scăderea acidului clorhidric este elementul inițiator, hipergastrinemia gastritei cronice se deosebește de hipergastrinemia hiperclorhidrică (sindromul Zollinger-Ellison, hiperplazia celulelor G, sindromul de antru reținut, feocromocitom, hiperparatiroidism, insuficiență renală cronică), în care hipergastrinemia induce creșterea secreției acide.

Determinările radioimunologice au evidențiat că în gastrita cronică, asociată sau nu cu anemie pernicioasă, hipergastrinemia este comună dar nu și constantă, existînd și cazuri în care nivelul gastrinei este normal sau chiar scăzut. Relația dintre nivelul gastrinemiei și structura antrală, respectiv prezența unei gastrite antrale, arată că participarea antrală duce la scăderea gastrinemiei, în timp ce la bolnavii cu gastrită fundică, dar cu structură antrală normală, gastrinemia este crescută. Incidența hipergastrinemiei crește paralel cu intensitatea atrofiei, fiind mai mare la bolnavii cu anemie pernicioasă asociată, decît la cei cu gastrită atrofică simplă. Leziunile incipiente, superficiale, evoluează de obicei cu gastrinemie normală. Considerînd ca limită superioară concentrația de 100 pmol/l, hipergastrinemia se întîlnește la 3—5% din bolnavii cu gastrită superficială, la 8—10% din cei cu leziuni gastrice moderate, la 60—77% din cei cu gastrită atrofică severă și la peste 82% din cei cu gastrită cronică însoțită de anemie pernicioasă (2, 16).

Stimularea alimentară sau chimică duce la bolnavii cu gastrită cronică la descărcarea unor cantități de gastrină mai mari decît la normali, deoarece lipsa secreției acide stimulate nu exercită efectul inhibitor asupra gastrinei (17); în schimb, testul cu calciu și testul cu secretină produc creșteri mai reduse și mai prelungite ale gastrinemiei, permițînd diferențierea gastritelor atrofice simple de stadiul final al gastrinoamelor, în care există modificări atrofice ale mucoasei.

Corelația dintre hipergastrinemie și prezența în ser a markerilor imunologici este variabilă, dar se admite că hipergastrinemia este mai frecventă la bolnavii care au anticorpi serici ACP și AFI. O recentă investigare arată că hipergastrinemia apare în 82% din cazurile cu gastrită cronică însoțită de anemie pernicioasă, la același grup de bolnavi incidența anticorpilor ACP fiind de 65% și din aceștia 88% avînd hipergastrinemie. Din aceste motive în țările scandinave s-a propus testarea de tip screening a acestor indicatori,

pentru stabilirea extinderii bolii, a familiilor cu agregarea afecțiunii și pentru definirea modelului de distribuție genetică a bolii (16).

Somatostatina, un alt hormon recent evidențiat în celulele D ale mucoasei gastrice, este un puternic inhibitor al secreției acide și al eliberării de gastrină, VIP și glucagon. Celulele D sînt dispuse în vecinătatea celulelor G (gastrinice), sugerînd un posibil rol local al somatostatinei (mecanism paracrin). Deși acționează ca hormon paracrin, somatostatina este prezentă și în sînge. În condiții normale raportul dintre celulele antrale G și D este de 7 : 1, iar în hiperplazia celulelor antrale — întîlnită și în gastrita cronică avansată — raportul dintre aceste celule devine 70 : 1, sugerînd un deficit relativ de somatostatină.

Efectul hipo- și aclorhidriei persistente și progresive, precum și al hipergastrinemiei consecutive, asupra celorlalți hormoni (secretină CCK-PZ, VIP, GIP, enteroglucagon etc.) este complex; secvențialitatea eliberării acestor hormoni și rolul lor posibil în procesul gastritic sînt încă puțin studiate.

Modificările imunologice în gastritele cronice

Cercetările imunologice, mai ales din ultimele două decenii, au demonstrat în gastritele cronice participarea unor mecanisme imunologice complexe, încă insuficient studiate și a căror semnificație patogenetică este incertă. Cu toate acestea unii autori consideră că gastrita cronică atrofică, asociată sau nu cu anemie pernicioasă (manifestă sau latentă), sînt exemple tipice de boli autoimune.

Modificările imunologice ce apar în cadrul gastritei cronice și anemiei pernicioase sînt de tip umoral și celular.

Manifestările imunologice umorale

Manifestările imunologice umorale constau în prezența de anticorpi sintetizați de către limfocitele de tip B, recent identificate și la nivelul mucoasei gastrice normale și atrofice. Nu este încă pe deplin clarificat dacă anticorpii depistați în ser sînt produși de aceste celule, sau provin din ganglionii limfatici teritoriali sau din alte locuri.

În gastritele cronice și anemia pernicioasă apar două categorii de anticorpi:

— *Anticorpii anticelulă parietală* (ACP) sînt imunoglobuline din clasele IgA și IgG, care se pot evidenția prin reacția de fixare a complementului. ACP sînt îndreptați împotriva fracțiunilor de membrană microsomială a celulelor parietale și nu reacționează cu alte elemente celulare din tractul gastrointestinal, nu sînt specifici speciei, reacționînd cu celulele parietale ale diferitelor specii (maimuță, pisică, șobolan, cobai), sînt inactivați de detergenți, căldură, alcool, tripsină și pepsină. Anticorpii anticelulă parietală au fost depistați și în sucul gastric (deși anticorpii AFI sînt mai caracteristici pentru suc), iar creșterea elementelor producătoare de anticorpi în mucoasă este apreciată ca un indiciu pentru producția lor locală. În același sens pledează și izolarea unor celule producătoare de anticorpi ACP din ganglionii limfatici care drenează stomacul. Alți autori (20) apreciază însă că anticorpii ACP din ser și suc s-ar produce în locuri diferite. Injectarea de anticorpi ACP la animale (cîine) produce modificări atrofice fără reacție inflamatorie; de asemenea, injectarea la cîine de suc gastric liofilizat induce leziuni atrofice. Administrarea timp de 6—8 săptămîni de anticorpi ACP la cîine duce la apariția modificărilor displazice. Studiul in-

corporării timidinei radioactive în această perioadă confirmă efectul antitrofic al acestor anticorpi, care inhibează proliferarea și maturația celulelor parietale. Interacțiunea anticorpi ACP-celulă parietală se realizează prin mesageri secundari (cAMP, cGMP) (Glass, cit. 6), dar modul de transmitere a stimulului antitrofic la nucleu nu este cunoscut. Participarea complementului (fracțiunea C'_3) în această reacție este încă în discuție, neexistînd indicii certe de citotoxicitate dependente de complement (reacție tip II), sau independente de complement (reacție tip VI) (20).

— *Anticorpii antifactor intrinsec* (AFI) apar mai ales la bolnavii cu anemie pernicioasă, dar au fost decelați și în alte condiții, uneori chiar în urma unor tratamente cu vitamina B_{12}. Acești anticorpi, în funcție de mecanismul lor de acțiune, sînt de două tipuri:

a) tipul I, blocant, se leagă de situsul combinativ al vitaminei B_{12} de pe molecula factorului intrinsec și poate fi evidențiat prin scăderea legării vitaminei B_{12} marcată izotopic în sucul gastric;

b) tipul II, precipitant, se leagă de complexul vitamină B_{12}—F.I., lăsînd liber situsul combinativ al vitaminei și poate fi evidențiat prin tehnici imunologice folosite pentru decelarea complexelor imune.

Studiile imunohistologice au demonstrat în mucoasa pacienților cu gastrite cronice creșterea elementelor producătoare de imunoglobuline. Tipul I este prezent în 50—70% din cazurile cu anemie pernicioasă, iar tipul II este mai rar și apare într-un titru redus. Prezența acestor anticorpi cu mare specificitate este invariabil asociată cu grade severe de atrofie.

Sucul gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă și gastrită cronică poate conține atît anticorpi ACP cît și AFI. Anticorpii ACP din suc prezintă o incidență mai scăzută decît în sînge și aparțin în exclusivitate clasei IgG, iar anticorpii AFI sînt prezenți cu o frecvență mai mare în sucul gastric decît în sînge și aparțin clasei IgA. Odjers și Wangel (cit. 20) evidențiază prezența plasmocitelor IgG și IgA în mucoasă și subliniază proporția lor modificată față de normal. Pînă în prezent nu s-a reușit evidențierea complexelor imune circulante sau tisulare.

Nu există corelații între titrul anticorpilor ACP și AFI și activitatea complementului, sinteza, fracțiunile și inactivarea complementului nu prezintă devieri de la normal la bolnavii cu gastrită cronică.

Manifestările imunologice celulare

Manifestările imunologice celulare din gastrita cronică sînt mult mai puțin studiate. Participarea fenomenelor de hipersensibilitate de tip celular constituie un mecanism imunologic alternativ în patogeneza modificărilor atrofice. Testul transformărilor blastice a limfocitelor și inhibiția migrării macrofagelor ca răspuns la prezența antigenelor gastrice, considerate ca indici ai reacției de tip IV (Gell—Coombs), aduc doar argumente indirecte pentru intervenția hipersensibilității de tip celular. Identificarea subpopulațiilor limfocitare, pe baza receptorilor Fc și a formării rozetelor cu eritrocitele de oaie, este în curs de extindere în laboratoarele imunologice.

Studiul prezenței și al frecvenței anticorpilor ACP și AFI în gastrita cronică și anemia pernicioasă, precum și în alte boli în care gastrita apare ca însoțitoare a altor manifestări, a contribuit esențial la elucidarea semnificației fenomenelor imunologice.

Frecvența anticorpilor ACP crește cu vîrsta și la populația generală; astfel, sub 20 de ani există la 2%, între 20 și 60 de ani frecvența lor crește la 6—8%, iar peste 60 de ani sînt prezenți la 16% din populația generală. Corelînd aceste date cu incidența modificărilor atrofice, se poate remarca frecvența mult mai mare a leziunilor histologice, prezente la 22% sub 20 de ani, la 49,4—69,5% între 20—60 de ani și la peste 80% din populația trecută de 60 de ani. Pe baza acestor date se poate afirma că autoanticorpii nu constituie elementul primordial, inițiator, al modificărilor atrofice (3, 20).

Numeroasele studii efectuate în vederea stabilirii frecvenței autoanticorpilor în gastrita cronică (Krohn, Siurala, Varis, Wright) atestă prezența lor comună, dar în procente variabile. Frecvența anticorpilor ACP, pe baza unor cercetări recente, ar fi următoarea:

— anemia pernicioasă	80—90%
— gastrita cronică cu metaplazie intestinală	36—40%
— gastrita cronică fără metaplazie intestinală	17%
— cancerul gastric	20%
— gastrectomia	7%

Incidența anticorpilor ACP crește cu severitatea leziunilor atrofice, fiind mult mai mare la femei (75%) decît la bărbați (20%).

Anticorpii AFI apar practic exclusiv la bolnavii cu anemie pernicioasă și foarte rar în adenocarcinomul gastric. Incidența lor este de 50—70% pentru tipul I de anticorpi AFI, care apare primul și de 30% pentru tipul II. Cu cît bolnavul cu anemie pernicioasă este mai tînăr, cu atît incidența anticorpilor AFI este mai mare. Incidența lor în sucul gastric este de aproximativ 50%.

Corelația dintre prezența anticorpilor AFI și tulburările absorbției vitaminei B_{12} este complexă. Pe de o parte, nu există legătură între prezența acestor anticorpi AFI în sînge și suc, pe de altă parte, absorbția este mai grav alterată la bolnavii la care anticorpii AFI sînt prezenți în suc, deși s-a demonstrat că aceștia neutralizează doar o cantitate mică de factor intrinsec.

Autoanticorpii gastrici în alte boli

Este cunoscută coexistența relativ frecventă a gastritei cronice±anemie pernicioasă cu unele boli tiroidiene. Anemia pernicioasă apare la 10% din bolnavii cu mixedem (incidența în cadrul populației generale fiind doar de aproximativ 2%) și la 2—3% din bolnavii basedowieni, iar la 15% dintre bolnavii cu anemie pernicioasă este prezentă o boală tiroidiană. Anticorpii ACP apar la 20—40% din bolnavii cu hipo- sau hipertiroidism și tiroidită Hashimoto, iar la 55% din bolnavii cu anemie pernicioasă apar anticorpi antitiroidieni. Scăderea secreției gastrice acide este frecventă la bolnavii tiroidieni, iar tirotoxicoza evoluează în 80% din cazuri cu modificări gastritice atrofice confirmate biopsic (3). S-a descris agregarea familială a anemiei pernicioase cu boli tiroidiene.

Anticorpii ACP apar cu frecvență mai mare față de populația generală la bolnavii cu boală Addison (20—30%), hipoparatiroidism, vitiligo (16—20%), anemie prin deficit de fier (20—40%), diabet zaharat juvenil insulinodependent (20—40%). De altfel, în majoritatea acestor boli, există modificări gastritice, însoțind alte leziuni specifice.

Considerații genetice

S-au efectuat numeroase investigații prin care s-a încercat corelarea modificărilor morfologice și imunologice la rudele bolnavilor cu gastrită cronică și anemie pernicioasă. În ca-

drul rudelor de prim ordin ale bolnavilor cu anemie pernicioasă, o recentă investigaţie stabileşte o incidenţă de 19% a anticorpilor ACP şi de 3,3% a celor AFI. Aparţinătorii bolnavilor cu gastrită atrofică simplă (fără anemie pernicioasă asociată) prezintă o incidenţă a autoanticorpilor similară celei a populaţiei generale. Frecvenţa grupei sanguine A(II) este crescută la bolnavii cu anemie pernicioasă şi incidenţa antigenelor de histocompatibilitate A_3 şi B_7 este crescută. Datele cunoscute pînă în prezent sînt încă insuficiente pentru stabilirea exactă a modelului de transmitere a bolii.

Concluzii patogenetice. Modificările atrofice ale mucoasei gastrice apar la majoritatea indivizilor, odată cu înaintarea în vîrstă, de aceea, este dificil de delimitat ceea ce este atributul „fiziologic" al îmbătrînirii, de ceea ce este atrofie patologică. Apariţia anticorpilor evoluează în general concomitent cu creşterea, legată de vîrstă, a incidenţei modificărilor atrofice, acestea din urmă fiind întotdeauna mai frecvente decît modificările imunologice. Coexistenţa fenomenelor umorale şi celulare duce la speculaţii privind secvenţialitatea lor. Complexitatea modificărilor imunologice şi multitudinea de celule implicate nu permit însă decît interpretări parţiale, sub cauţiunea prudenţei. Importanţa patogenetică a anticorpilor este dificil de interpretat, de vreme ce ei nu apar în toate cazurile de gastrită cronică, lipsesc deobicei în formele incipiente, superficiale şi sînt frecvenţi în cele avansate. Se pare totuşi că anticorpii nu au rol iniţiator în realizarea modificărilor atrofice, dar întreţin autoimunologic persistenţa leziunilor celulare.

Pe baza rezultatelor obţinute pe animalele de experienţă, s-a propus următoarea secvenţă ipotetică a fenomenelor. Momentul iniţiator ar fi agresiunea mucoasei gastrice (chimică, termică, medicamentoasă, endosau exogenă), prin care se eliberează antigenii gastrici (membrana microsomială şi factorul intrinsec). Antigenii vor fi preluaţi de macrofage, care sensibilizează celulele T, ca elemente ale imunităţii celulare; subpopulaţia *„helper"* a celulelor T va transmite stimulul antigenic celulelor B (din mucoasa gastrică, ganglionii limfatici regionali sau alte organe), care declanşează reacţia umorală, reprezentată de autoanticorpii ACP şi AFI, care vor fi descărcaţi în sînge şi sucul gastric. Reacţia antigen-anticorp (cu fixare de complement) are loc la nivelul celulei parietale şi exercită efecte citotoxice, ducînd la eliberarea unor noi fragmente antigenice celulare, care asigură continuarea agresiunii imunologice. Ca răspuns la distrugerea elementelor parietale, *turnover*-ul celular creşte, rezultînd hiperregenerarea celulelor mucoide şi metaplazia intestinală a mucoasei.

Secvenţa patogenică ipotetică descrisă mai sus nu precizează mecanismul de dispariţie a tuturor elementelor glandulare (celule principale), nu lămureşte mecanismul pierderii toleranţei imunologice pentru antigenii microsomiali (genetic? dobîndit?) şi nici corelaţiile dintre cinetica celulară a mucoasei gastrice şi fenomenele imunologice. Participarea şi rolul diferitelor subpopulaţii limfocitare T (celule supresoare, *helper* şi *killer*) în gastrită cronică este încă necunoscută. Sînt necesare, deci, noi investigaţii imunologice complexe şi minuţioase, pentru a stabili ponderea acestor fenomene în patogenia gastritei cronice.

Relaţia gastritei cronice atrofice cu alte boli

Gastrita cronică şi anemia pernicioasă. Aceste boli cu mecanisme patogenice diferite au unele caracteris-

tici comune, dar și o serie de diferențe. Astfel, în anemia pernicioasă există întotdeauna atrofia severă a mucoasei gastrice, în timp ce doar 2—10% din bolnavii cu gastrită cronică idiopatică ajung și anemici, datorită secreției excedentare de factor intrinsec. Anemia pernicioasă apare cu o incidență maximă între 45—55 de ani, existînd însă și o formă juvenilă, iar incidența maximă a gastritei cronice simple se situează peste 60 de ani. Frecvența anemiei pernicioase este mai mare la femei, iar agregarea familială este mai obișnuită. Anemia pernicioasă se transmite genetic ca un caracter dominant cu penetranță redusă, homozigoții prezentînd forma juvenilă a bolii (cu absența congenitală a factorului intrinsec), iar heterozigoții forma adultă, cu intervenția factorilor epigenetici. Agregarea familială a bolii, studiile de grup sanguin și ale antigenelor de histocompatibilitate sugerează însă o posibilitate de transmitere poligenică a anemiei pernicioase. Studiul genetic al gastritei cronice idiopatice nu dispune încă de vreun model ipotetic de transmitere. Anemia pernicioasă provoacă în exclusivitate leziuni ale corpului gastric, antrul păstrîndu-și structura normală, în timp ce gastrita cronică simplă poate interesa atît fundusul cît și antrul, leziunile fiind lent progresive și cu evoluție parcelară. Fenomenele imunologice sînt mai frecvente în anemia pernicioasă. Asocierea frecventă a ambelor boli cu alte afecțiuni (carcinom gastric, polipoză gastrică, boli tiroidiene, diabet zaharat, boală Addison) este marcată de diferențe în favoarea anemiei pernicioase. Terapia substitutivă cu vitamina B_{12} nu modifică tabloul histologic al gastritei atrofice din cadrul anemiei pernicioase.

Gastrita cronică și carcinomul gastric. Caracterele histologice ale modificărilor mucoasei gastrice în gastrita atrofică fac ca această boală, asociată sau nu cu anemia pernicioasă, să fie considerată ca o *stare precanceroasă*, prezența ei constituind un factor de risc pentru dezvoltarea carcinomului gastric. Într-adevăr, studiile histogenetice și de cinetică celulară au demonstrat că adenocarcinomul se dezvoltă preferențial pe terenul gastritei atrofice și în special, în prezența metaplaziei intestinale. După un studiu recent (Meister, cit. 10), modificările displazice și atrofice sînt 100% prezente în cazurile de carcinom gastric avansat, iar un alt studiu (Oehlert, cit. 10) arată că aceste modificări în marea majoritate a cazurilor însoțesc carcinomul încă din stadiile timpurii (3, 10).

Gastrita cronică și ulcerul gastroduodenal. Gastrita cronică, cu sau fără metaplazie intestinală, se asociază în procente variabile cu ulcerul gastric benign și ulcerul duodenal. În ulcerul gastric apariția gastritei este frecventă — apropiată de frecvența ei în carcinomul gastric. La 80—90% din bolnavii cu ulcer gastric se pot depista grade diferite de gastrită atrofică, predominînd antral, cu tendință de extindere pe mica curbură și peretele anterior, uneori cu zone de metaplazie intestinală. Ulcerul duodenal este însoțit de asemenea de leziuni atrofice gastrice, incidența acestora variind în limite largi, diferitele statistici raportînd procente între 46—70% (Elster, Morson, Heilmann, cit. 10). Leziunile predomină în antru și sînt probabil legate de refluxul biliar duodeno-gastric. Este cunoscut că sindromul Zollinger-Ellison, prin hipergastrinemia permanentă, poate induce apariția modificărilor atrofice în stadiile avansate ale bolii.

Gastrita cronică și diabetul zaharat. Stomacul bolnavilor cu diabet zaharat se comportă similar celui vagotomizat (Magyar). Secreția gastrică acidă la pentagastrină și histamină este semnificativ scăzută la

bolnavii diabetici față de normal, ca indiciu că hiperglicemia scade sensibilitatea celulelor parietale la acești stimuli. Ulcerul duodenal este mai rar la bolnavii cu diabet decît la populația generală, în schimb, gastrita atrofică este mai frecventă, debutînd chiar la diabeticii tineri, la care anemia pernicioasă, manifestă sau latentă, se întîlnește în 10% din cazuri (incidența generală fiind de 2%). Frecvența anticorpilor ACP și AFI la diabetici este de 41—40% după diferite statistici. Alături de tulburările metabolice și imunologice, trebuie luat în considerare rolul vasculopatiei și neuropatiei în producerea modificărilor atrofice gastrice, deși sînt necesare investigații suplimentare în acest sens.

Gastrita cronică, nefropatiile cronice și insuficiența renală cronică. Aproximativ 20—25% din bolnavii cu nefropatie cronică și insuficiență renală cronică prezintă modificări gastrice atrofice, indiferent de vîrstă. Aceste modoficări se asociază cu hipo- sau aclorhidrie și hipergastrinemie, precum și cu valori scăzute ale somatostatinei. Diminuarea funcționalității renale produce hipergastrinemie, deoarece rinichiul este principalul sediu de catabolizare a gastrinei. Modul de inducere a leziunilor gastrice atrofice la nefropați este necunoscut. Tulburările de secreție gastrică pot fi consecința pierderii sensibilității celulelor parietale la diferiți stimuli datorită amoniacului și toxinelor uremice.

Extinderea modificărilor gastrice atrofice, caracterul lor de factor de risc în carcinogeneza gastrică, complexitatea patogenetică a leziunilor, cu implicarea mecanismelor de autoîntreținere, dar mai ales numeroasele lacune în conturarea cadrului etiologic, patogenetic și imunologic, fac ca gastrita cronică să constituie un domeniu extrem de important al gastroenterologiei și totodată un cîmp larg pentru viitoare investigații.

Bibliografie selectivă

1. BARTA I. — Klinikai citopatológia, Medicina, Budapesta, 1979, p. 169—190.
2. CHANARIN I. — The Stomach in Allergic Diseases. In: „Clinical Aspects of Immunology" (sub red. *Gell P. G. H. — Coombs R. A. A.*), Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1976, 1 429—1 441.
3. JOHANSSEN A. A. — Early Gastric Cancer. In: „Pathology of Gastrointestinal Tract. Current Topics in Pathology" (sub red. *Morson B. C.*), Springer Berlin, 1976, p. 1—49.
4. FODOR O. — Medicina internă, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1973, vol. II.
5. FOX S., BEHAR J. — *Clin. Gastroent.*, 1979, 8, 37—52.
6. GLASS G. B. J. — Progress in Gastroenterology, Grune & Stratton, New York, 1977, p. 53—92.
7. HUMMEL S., BERGMAN M. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1979, *34*, 24, 1 110—1 112.
8. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinal Physiologie, Gerhard Witzarock, Baden-Baden, 1976.
9. LARSSON L. J — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, *14*, *suppl.* 53, 1—8.
10. MEISTER H. și colab. — *Path. Res. Pract.*, 1979, 164, 259—269.
11. MOONEY P. A. și colab. — *Digestion*, 1978, 18, 6—15.
12. MORSON B. C., DAWSON I. M. P. — Gostrointestinal Pathology, Blackwell Scientific Publ., Londra, 1972.
13. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, București, 1978.
14. SLAOUI H., ANDRE C., DECHAVENUE M., TOLOT F. — *Digestion*, 1979, 19, 131—133.
15. SLEISENGER M., FORDTRAN J. S. — Gastrointestinal Disease, ed a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978.
16. VARIS K., HIAMOKI T. și colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 129—139.
17. WALSH J. H. — *Ann. Intern. Med.*, 1979, *90*, 5, 817—828.
18. WILLARDELL F. — Chronic Gastritis. In: „Gastroenterology" (sub red. *Bockus H. L.*), vol. I, 1974, p. 527—561, W. B. Saunders & Co., Philadelphia.

19. WOLFF G. — Chronic Gastritis, The Xth International Congress of Gastroenterology, Budapesta, 1976.
20. WRIGHT R. — Gastrointestinal Disorders. In: „Medical Imunology" (sub red. *Irvine J.*), Tevoit Scientific Publ. 1979, p. 164—180.
21. WYE-PAH-FUNG, PAPADIMITRIOU J. M., WETZ L. — *Amer. J. Gastroent.*, 1979, 71, 269—279.

Fiziopatologia ulcerelor gastro-duodenale

Ulcerul gastro-duodenal este un exemplu al unei boli despre care se știe foarte puțin față de răspîndirea largă a ei, singurul lucru precis cunoscut — și aceasta încă de la începutul secolului prin afirmația lui Schwartz — fiind că prezența secreției acido-peptice este o condiție *sine qua non* a ulcerogenezei (24, 34, 35, 36). Rarele abateri de la dictonul „*no acid — no ulcer*" sînt reprezentate de apariția ulcerului gastric benign pe fondul unei anemii pernicioase și absența ulcerației în unele cazuri de sindrom Zollinger-Ellison cu hipersecreție gastrică monstruoasă (21). În general se poate spune că șansa de a face ulcer gastric sau duodenal în cursul vieții este cu atît mai mare cu cît secreția acidă este mai mare. Rolul primordial al secreției clorhidrice este demonstrat și de faptul că terapia este cu atît mai eficientă, cu cît scade mai pronunțat aciditatea (34).

Mucoasa gastrică normală, datorită structurii morfofuncționale, este mai rezistentă față de agresiunea clorhidro-peptică decît mucoasa duodenală. Totuși, tendința naturală este ca ulcerul duodenal să se asocieze cu valori crescute, iar ulcerul gastric cu valori scăzute ale secreției acide (21, 24, 34, 35), ceea ce denotă și participarea factorilor de rezistență în ulcerogeneză. Tulburările funcționale, secretorii și motorii — deși înfruntă dificultăți metodologice — sînt relativ bine studiate. Totuși, pînă în prezent nu s-a reușit elaborarea unei concepții patogenetice care să explice satisfăcător apariția ulcerului gastric sub toate aspectele.

Principala cauză a controverselor este heterogenitatea genetică și etiologică a ulcerului gastric și duodenal. Astfel după aproape 150 de ani de la recunoașterea bolii, întrebarea dacă ulcerul gastric și duodenal sînt boli diferite sau manifestări, cu localizare deosebită, a unei singure boli nu a primit încă un răspuns satisfăcător, deoarece atît asemănările, cît și deosebirile dintre ulcerul gastric și cel duodenal sînt numeroase. (21, 24, 38). Separarea patogenetică a ulcerului gastric de cel duodenal folosind pilorul ca linie convențională este arbitrară, deoarece distribuția topografică a ulcerelor este continuă de-a lungul micii curburi pînă la nivelul porțiunii postbulbare, existînd o bandă continuă a mucoasei de-a lungul căreia se localizează marea majoritate a ulcerelor. (24). Orificiul piloric nu desparte stomacul de duoden decît anatomic, întrucît din punct de vedere histologic, joncțiunea diferitelor tipuri de mucoasă se localizează la limita dintre antrul și corpul gastric, iar mucoasa duodenală se extinde deseori cîțiva cm proximal de pilor. Sediul ulcerului este condiționat de extinderea ariei oxintice în ambele cazuri, în sensul că ulcerul gastric localizat fundic corespunde unei arii oxintice restrînse, cu secreție clorhidrică scăzută, iar ulcerul localizat antral și cel duodenal corespund extinderii ariei oxintice caudal și se asociază cu creșterea secreției acide (24). Modificările de tip in-

flamator — gastrita, respectiv, duodenita — se pot identifica în ambele cazuri (12, 16, 17, 22, 40). Deşi epidemiologic ulcerul gastric şi duodenal au incidenţă diferită şi interesează populaţia la vîrste diferite, patogenetic ambele corespund dictonului *„no acid — no ulcer“*, iar terapeutic, majoritatea tratamentelor medicale şi chirurgicale (inhibitorii receptorilor H_2, inhibitorii anhidrazei carbonice, vagotomia, gastrectomia parţială) au o eficienţă comparabilă (3, 14, 24, 26, 31, 34, 41). Admiţînd existenţa unor diferenţe condiţionate genetic, morfologic şi prin factorii de mediu, adepţii continuităţii bolii ulceroase afirmă că patogenia unui ulcer gastric localizat fundic sau juxtacardial este diferită de cea a unui ulcer duodenal sau postbulbar, iar patogenia ulcerului gastric antral şi prepiloric este înrudită cu cea a ulcerului duodenal, ori 64% a ulcerelor gastrice se localizează în această regiune (24).

Diferenţele epidemiologice şi genetice dintre ulcerul gastric şi duodenal sînt mai bine conturate în urma investigaţiilor populaţionale, genetice şi clinice. Rotter într-un recent articol (38) afirmă că este uşor de acceptat că ulcerul gastric şi ulcerul duodenal reprezintă aceeaşi boală, pentru că acelaşi lucru se poate spune şi despre anemii sau ictere. Dacă ne mulţumim cu un diagnostic de sindrom clinic — ori tabloul clinic, evoluţia şi chiar şi complicaţiile ulcerului gastric se suprapun în multe cazuri cu cele ale ulcerului duodenal — putem accepta că ulcerul gastric şi duodenal sînt boli identice cu localizare diferită. Cercetarea factorilor genetici şi epidemiologici, arată însă că ulcerul gestric şi cel duodenal sînt boli cu heterogenitate genetică şi patogenetică a căror expresie finală este leziunea ulceroasă.

Diferenţele dintre ulcerul gastric şi cel duodenal se pot sistematiza în felul următor:

a) Epidemiologic, ulcerul duodenal este mai frecvent decît cel gastric şi se instalează la o vîrstă mai tînără; proporţia dintre bărbaţi şi femei cu ulcer duodenal şi ulcer gastric este diferită (4/1, respectiv, 2/1); complicaţiile sînt mai frecvente în cazul ulcerului duodenal.

b) Genetic, segregarea ulcerului gastric este diferită de a ulcerului duodenal. Ulcerul duodenal se asociază frecvent cu grupa sanguină O(I), în timp ce ulcerul gastric nu prezintă această asociere; ulcerul gastric combinat cu cel duodenal se asociază de asemenea frecvent cu grupa O(I).

c) Fiziologic, ulcerul duodenal evoluează în medie cu valori crescute ale secreţiei acide, în timp ce ulcerul gastric se asociază cu valori normale sau scăzute ale HCl;

d) Variabilitate etnică: ulcerul duodenal este mai frecvent în Europa, ulcerul gastric mai frecvent în Japonia;

e) Corelaţia gastrină-secreţie acidă, pozitivă în cazul ulcerului duodenal şi al ulcerului gastric asociat cu ulcerul duodenal, şi inversă în cazul ulcerului gastric solitar.

f) Prezenţa markerilor genetici subclinici este caracteristică ulcerului duodenal (hiperpepsinogenemia I).

g) Evacuarea gastrică este, în general, accelerată în ulcerul duodenal şi încetinită în ulcerul gastric (19, 38, 42).

Argumentele ce vin în sprijinul heterogenităţii ulcerului gastric şi duodenal — deşi mai este mult pînă la înţelegerea lor aprofundată — par mai convingătoare şi de aceea este preferabil ca patogenia ulcerului gastric să fie prezentată separat de cea a ulcerului duodenal (35, 34, 43, 45).

Etiopatogenia ulcerului gastric

Considerente morfopatologice

Studiile radiologice, endoscopice, necropsice și histologice au permis identificarea unor particularități privind localizarea ulcerului gastric și carelația cu unele modificări histologice. Astfel, aceste studii au confirmat că majoritatea ulcerelor gastrice (60—75%) se localizează la nivelul curburii mici (24, 34, 35, 36). Cauza acestei localizări predilecte nu se cunoaște, dar se pare că este legată de structura și poziția straturilor musculare (34, 47). Datele endoscopice atestă că 3—4% din ulcere sînt situate juxtacardial, 15—25% în regiunea fundică și restul în regiunea antropilorică. Studiind dispoziția ulcerelor gastrice de-a lungul micii curburi se poate lesne constata aglomerarea acestora la nivelul antrului, unde histologic este localizată joncțiunea mucoasei antrale cu cea oxintică. Acest lucru l-a determinat pe Johnson (22) să clasifice ulcerele gastrice în 3 categorii:

— Tipul I este caracterizat prin localizarea fundică a ulcerului, joncțiunea mucoasei antrale cu aria oxintică deplasată proximal, masa celulelor parietale redusă, iar secreția gastrică scăzută față de valorile normale (22, 24,30). Se asociază frecvent cu leziuni de tip gastritic, mai mult sau mai puțin extinse și reflux duodeno-gastric, ce pare să dețină, alături de tulburările de motilitate, rolul principal în apariția acestor ulcere. Duodenul este normal din punct de vedere endoscopic și histologic (30).

— Tipul II este localizat tot la nivelul regiunii fundice, evoluează cu valori supranormale ale secreției acide și se asociază frecvent cu ulcerul duodenal sau piloric (22, 30).

— Tipul III se localizează antral și este caracterizat prin creșterea masei celulelor parietale, secreție acidă normală sau crescută, deplasare distală a joncțiunii mucoasei oxintice cu cea antrală. Gradul și extinderea modificărilor gastritice sînt reduse, modificările inflamatorii apar însă la nivelul porțiunii piloro-duodenale.

Din punct de vedere histologic, ulcerul gastric se caracterizează printr-o leziune a mucoasei de diferite dimensiuni și forme, microscopic avînd 4 zone: zona de exsudație, de mucoasă fibrinoidă, de granulație și de fibroză (34, 35). Asocierea dintre apariția ulcerului gastric și gastrita cronică este astăzi foarte bine documentată (6, 7, 12, 16, 17, 21, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 40), prezența modificărilor inflamatorii nu este însă o particularitate a ulcerului gastric, deoarece ele se găsesc, sub aspectul de duodenită sau de gastroduodenită și în ulcerul duodenal (16, 24). Semnificația patogenetică a asocierii gastritei cronice cu ulcerul gastric este neclară, pentru că nu se știe dacă gastrita cronică precede ulcerul gastric, este componenta tabloului histologic și patogenetic al bolii, sau este consecința ulcerului (16, 17).

Studiile endoscopice sînt singurele ce pot permite evaluarea corectă a acestor leziuni și urmărirea evoluției lor în timp, dar intervalul trecut de la introducerea fibroscopiei moderne nu a permis încă stabilirea unor corelații precise pe un mare număr de cazuri și pe perioade suficient de îndelungate. Modificările gastritice, condiționate mai ales de consumul de droguri antiinflamatorii, apar în 60—85% din cazurile de ulcer gastric (16), fiind însă raportate și asocieri de 100% (28). Distribuția acestor modificări este predominant antrală, cu tendința exprimată a progresiunii proximale (17, 28, 40). Unele studii sugerează că gastrita cronică premerge apariția ulce-

rului gastric, iar altele că leziunea ulceroasă este primară. Persistența gastritei și chiar extinderea ei după vindecarea ulcerului gastric ar argumenta totuși că gastrita este leziunea primară, pe fondul căreia apare ulcerul. Gastrita se poate limita în zona periulceroasă sau poate fi extinsă. Apariția gastritei la nivelul antrului este comună, dar elementele endocrine secretoare de gastrină sînt protejate, de aceea gastrina este nemodificată sau chiar crescută în ulcerul gastric (21).

Ciclul evolutiv al ulcerului gastric parcurge 3 etape, ce se pot distinge endoscopic:

— ulcerul gastric activ, în care leziunea ulceroasă este înconjurată de un exprimat halou congestiv,

— ulcerul în reparație, cînd suprafața ulcerației se reduce progresiv dinspre periferie spre centru, iar congestia se limitează treptat,

— ulcerul în cicatrizare, cînd ulcerul se acoperă progresiv cu un epiteliu mai mult sau mai puțin displazic din punct de vedere histologic (25).

Dinamica acestui ciclu evolutiv este în funcție de localizarea, dimensiunile și forma ulcerului. Corelația temporală dintre modificările secreției și motilității gastrice și ciclul evolutiv al ulcerului, perioadele de activitate (apariția, respectiv, recurența) ulcerului gastric sînt puțin cunoscute, deoarece determinarea consecutivă a acestor parametri cu cîteva zile înainte, respectiv după dispariția spontană sau terapeutică a ulcerului, sînt doar ocazionale (13).

Tulburările funcționale în ulcerul gastric

Secreția gastrică acidă în ulcerul gastric

Secreția gastrică acidă în ulcerul gastric prezintă în general valori medii scăzute față de valorile medii normale, atît ale secreției bazale cît și ale celei stimulate cu pentagastrină sau histamină, (34, 35, 36), deși suprapunerea valorică a acestor loturi este considerabilă. Din acest motiv, valoarea diagnostică a determinării secreției gastrice bazale și stimulate în ulcerul gastric este limitată. Adoptînd clasificarea lui Johnson (22), menționată anterior, reiese că ulcerele gastrice localizate la nivelul corpului gastric au tendința să evolueze cu valori secretorii scăzute, iar cele localizate antral, prepiloric, cu valori normale sau crescute, asemănătoare celor din ulcerul duodenal. Scăderea secreției gastrice acide, în cazul ulcerului cu localizare fundică, se datorează probabil reducerii masei celulelor parietale în urma modificărilor gastritice frecvent asociate cu ulcerul gastric fundic și este mai extinsă decît în ulcerele antrale. Retrodifuziunea H^+, în consens cu concepția lui Davenport (8, 9) privind alterarea barierei mucoasei, poate reprezenta o altă cauză a scăderii valorilor clorhidrice, deși nu explică în totalitate scăderea secreției gastrice acide (10, 21). Miller evidențiază recent la bolnavii cu ulcer gastric de tip I scăderea răspunsului secretor postprandial (30). Contribuția relativă a hiposecreției și a retrodifuziunii în diferitele faze ale secreției gastrice (secreția bazală, respectiv, postalimentară) este lacunar cunoscută. Se pare că retrodifuziunea este mai intensă dacă secreția acidă este scăzută, dar aceste date au fost obținute *in vitro* (1, 30).

Rațiunea primară a determinării secreției gastrice acide este stabilirea caracterului histologic al ulcerului gastric, întrucît se cunoaște că aclorhidria histamino- sau pentagastrino-refractară este revelatoare pentru cancerul gastric, care evoluează în 20—25% din cazuri cu aclorhidrie, în timp ce în ulcerul gastric benign

apariția aclorhidriei este excepțională. Se consideră că și în aceste cazuri, lipsa secreției clorhidrice se datorează retrodifuziunii, fiind deci aparentă și nu reală (35, 36).

Indiferent de nivelul secreției clorhidrice, prezența acidității este dezideratul primordial al ulcerogenezei, ulcerul gastric nu se produce în lipsa secreției de HCl, dovadă fiind absența ulcerului gastric în cazurile de anemie pernicioasă.

Secreția de pepsinogen în ulcerul gastric

Secreția de pepsinogen în ulcerul gastric a fost mai puțin studiată, datorită probabil faptului că din cuplul acido-peptic, rolul primordial se acordă acidului clorhidric, deoarece pepsinogenii nu se activează decît în prezența unui pH scăzut. Curba secreției bazale și stimulate de pepsinogen urmează în linii mari pe cea a secreției clorhidrice. În ulcerul gastric care evoluează cu secreție de HCl scăzută, răspunsul bazal și postprandial, precum și cel stimulat al HCl și pepsinogenilor, este proporțional scăzut (30). Pepsinogenii reprezentînd un grup heterogen de enzime proteolitice, s-a studiat rolul diferitelor fracțiuni ale celor 2 clase principale, evidențiindu-se că la o parte din bolnavii cu ulcer duodenal secreția de pepsinogen I și nivelul circulant al acestei fracțiuni sînt crescute, în timp ce în sucul gastric și sîngele bolnavilor cu ulcer gastric această fracțiune prezintă un nivel normal (42, 43, 48). Hiperpepsinogenemia I, prezentă la 50% din bolnavii cu ulcer duodenal, este un caracter transmis genetic, autosomal dominant, reprezentînd un marker subclinic genetic al ulcerului gastric (42), Taylor (cit. 48) evidențiază însă că 78% din bolnavii cu ulcer gastric prezintă un răspuns postalimentar crescut al pepsinogenului I gastric, fără modificarea nivelului sanguin al fracțiunii. Fumătorii cu ulcer gastric prezintă valori crescute ale pepsinogenului I față de ulceroșii nefumători. Dintre toate fracțiunile de pepsinogen, fracțiunea 1 reprezintă peste 50% din cantitatea totală eliberată prin stimularea alimentară sau prin histamină și/sau pentagastrină. Faptul că pepsinogenul 1, modificat cantitativ sau calitativ, contribuie la producerea ulcerului, este controversat. Studii efectuate pe animale au demonstrat că adăugarea pepsinei la HCl crește ulcerogenicitatea mucoasei duodenojejunale, la om însă rolul patogenetic al pepsinogenilor în ulcerul gastric este insuficient argumentat (48).

Secreția de factor intrinsec în ulcerul gastric

Secreția de factor intrinsec în ulcerul gastric urmează modificările secreției de HCl. Asocierea dintre ulcerul gastric și gastrita cronică atrofică, menționată anterior, este caracterizată și prin scăderea progresivă a eliberării de F.I. Producerea de F.I. fiind însă excedentară necesarului pentru absorbția vitaminei B_{12}, modificările megaloblastice lipsesc în cursul ulcerului gastric. Spectrul și incidența fenomenelor imunologice ce însoțesc gastrita cronică nu sînt influențate de prezența ulcerului gastric (40).

Secreția de mucus în ulcerul gastric

Secreția de mucus în ulcerul gastric este modificată cantitativ și calitativ. Principalii constituenți ai mucusului gastric sînt glicoproteinele, mucopolizaharidele și substanțele de grup sanguin, (a se vedea „Compoziția și mecanismele de secreție ale sucului gastric"). Stratul de mucus formează o barieră fizică și chimică ce trebuie diferențiată de bariera bio-

chimică a mucoasei, constituită din membrana apicală a celulelor mucoase superficiale şi joncţiunile intercelulare (8, 9). Funcţia principală a mucusului este lubrifierea mucoasei şi protecţia împotriva agenţilor iritanţi; mucusul gastric nu reprezintă un impediment în calea transportului de apă şi electroliţi prin mucoasă (18).

Analiza fracţionată a componenţilor mucusului gastric a evidenţiat la bolnavii cu ulcer gastric scăderea cantităţii totale de mucosubstanţe, scăderea acidului neuraminic şi creşterea hexozaminelor (15). Aceste modificări sînt mai cu seamă exprimate în cazul ulcerelor gastrice hepatogene (15, 46). Aspirina şi drogurile antiinflamatorii nesteroidice determină scăderea hexozaminelor şi a acidului neuraminic. Acesta din urmă are funcţii multiple: creşte adezivitatea mucusului, scade retrodifuziunea H^+, scade activitatea enzimelor proteolitice, fiind componenta protectoare principală a mucusului gastric (15). Disfuncţia mucusului, ca expresie a scăderii rezistenţei mucoasei faţă de agresiunea clorhidropeptică, este însă mult mai complexă şi deocamdată doar parţial cunoscută.

În ultimul timp, s-a studiat intens rolul unor prostaglandine în secreţia de mucus (32, 37), prostaglandinele naturale E_1 şi E_2, alături de efectul lor antisecretor, mărind sinteza mucusului gastric şi în special a glicoproteinelor (fucoza şi acidul sialic) (32). Efectul citoprotector al prostaglandinelor s-a demonstrat experimental prin prevenirea eroziunilor gastrice produse de drogurile antiinflamatorii nesteroidice (aspirina, indometacina, fenilbutazona etc.), substanţe care prin inhibiţia ciclooxigenazei scad producţia endogenă de prostaglandine şi, implicit, sinteza mucusului gastric. Asocierea consumului masiv de astfel de medicamente cu ulcerul gastric este controversată, întrucît studiul controlat al acestor asocieri este dificil de efectuat. Se pare totuşi că dintre aceste medicamente, consumul cronic şi masiv de aspirină se asociază în mod cert cu ulcerul gastric, deşi frecvenţa acestei asocieri este redusă faţă de numărul enorm al bolnavilor consumatori de aspirină (la 100 000 persoane consumatoare de aspirină, apar 10 ulcere gastrice) (7). Efectul altor substanţe antiinflamatorii (fenilbutazona, indometacina) este mai puţin cunoscut şi mai ales dovedit; prevalenţa ulcerului gastric la bolnavii cu artrită reumatoidă trataţi cronic cu aceste droguri este variabilă, unii găsind o incidenţă mai mare, alţii egală cu cea a populaţiei generale. Mult mai frecvente sînt însă fenomenele dispeptice nesistematizate, greşit interpretate ca ulcer gastric în absenţa unor studii endoscopice. Spre deosebire de ulcerul gastric comun, ulcerul gastric asociat cu consumul de aspirină apare aproape întotdeauna în aria antrală, dar nu este însoţit de regulă de gastrită, în timp ce ulcerul gastric comun este asociat cu gastrita cronică, avînd severitate şi extindere variabilă — uneori cuprinzînd 80% din suprafaţa stomacului —, leziunea ulceroasă aflîndu-se la limita dintre aria oxintică şi zona de gastrită (19). Faptul că toate aceste substanţe inhibează sinteza de prostaglandine oferă o ipoteză plauzibilă privind patogenia acestor forme de ulcere, în schimb, nu se cunoaşte dacă în ulcerul gastric comun, neasociat cu consumul de antiinflamatorii, există vreo deficienţă endogenă a metabolismului prostaglandinelor. Deşi rolul protector al prostaglandinelor faţă de leziunile medicamentoase a fost demonstrat pe animale şi om, valoarea clinică terapeutică în ulcerul gastric a PG rămîne de verificat (37).

Gastrinemia serică

Gastrinemia serică bazală și postprandială la bolnavii cu ulcer gastric este deobicei crescută, ca expresie a scăderii secreției gastrice acide și, deci, a inhibiției eliberării gastrinei produsă printr-un mecanism de *feedback* de către HCl. Creșterea gastrinemiei se produce pe seama formei moleculare G 34. Bolnavii cu ulcer gastric localizat fundic se diferențiază de cei cu ulcerul localizat antral sau prepiloric prin faptul că la primii relația dintre secreția gastrică stimulată cu pentagastrină și răspunsul postprandial integrat al gastrinemiei este inversă, în timp ce în ulcerul antral, precum și în cel asociat cu ulcer duodenal, paralelismul dintre răspunsul secretor acid și gastrinemie este evident. Această diferență este încă o dovadă că patogenia ulcerul gastric simplu este diferită de cea a ulcerului gastric asociat cu ulcer duodenal (49).

Motricitatea gastrică în ulcerul gastric

Motricitatea gastrică în ulcerul gastric prezintă modificări inconstante, iar rezultatele obținute de diferiți autori sînt controversate. O parte din bolnavi nu au tulburări motorii nici în ceea ce privește activitatea electrică a musculaturii gastrice și nici în privința activităţii contractile, evacuarea gastrică fiind normală (24, 9, 30). Altă parte din bolnavi prezintă tulburări de motricitate: ulcerele gastrice localizate fundic, asociate cu gastrite cronice și hipergastrinemie, prezintă reducerea activității electrice miogene și evacuarea gastrică întîrziată, probabil ca o consecință a hipergastrinemiei (24). La bolnavii cu tipul I de ulcer gastric, Miller a evidențiat recent 3 categorii de disfuncții: evacuare întîrziată a solidelor, hiposecreție acidă și creșterea concentrației de acizi biliari (30). Studiind evacuarea postprandială de lichide și solide, autorul evidențiază că, în timp ce evacuarea lichidelor este normală, evacuarea solidelor este întîrziată, denotînd existența unei disfuncții antrale. Studiul morfometric al regiunii antropilorice la unii bolnavi cu ulcer gastric arată prezența ariilor de hipertrofie musculară (30). Sincronizarea acestor modificări cu activitatea motorie interdigestivă și integrarea lor în funcția gastrică globală nu este cunoscută. Ca și în cazul modificărilor secretorii, este dificil de apreciat dacă tulburările de evacuare preced apariția ulcerului sau sînt consecința acestuia. Faptul că evacuarea gastrică este încetinită la bolnavii cu gastrită atrofică ar fi un argument în favoarea rolului patogenetic al evacuării întîrziate. Cauza tulburărilor de evacuare nu se cunoaște (scăderea secreției gastrice acide ce antrenează hipergastrinemia, disfuncția sistemului nervos autonom?). Conform unor date tulburările de evacuare regresează după vindecarea ulcerului (30), ceea ce ar pleda pentru caracterul lor secundar, mai ales în ulcerele antrale, unde prezența ulcerației interferează fizic cu funcția contractilă antrală.

Primare sau secundare, tulburările de evacuare, asociate cu hiposecreție acidă și reflux biliar, joacă un potențial rol patogenetic în apariția ulcerului gastric, condiționînd totodată evoluția lui spontană sau terapeutică.

Refluxul duodeno-gastric în ulcerul gastric

Refluxul duodeno-gastric nu este o particularitate a ulcerului gastric, deoarece apare și în condiții nor-

male și la bolnavii cu ulcer duodenal și mai ales, la cei cu stomac operat. Prezența refluxului duodeno-gastric poate fi demonstrată prin urmărirea radiologică a substanței baritate injectată direct în duoden, sau prin utilizarea unor markeri colorați sau radioactivi (21, 29, 43). Determinat prin aceste studii, refluxul biliar este prezent la bolnavii cu ulcer gastric în proporții mult mai mari față de persoanele normale, iar în majoritatea cazurilor, este excedentar cantitativ față de valorile găsite la persoane sănătoase (fig. 88). Refluxul biliar este considerat un factor patogenetic comun în ulcerul gastric și ulcerul duodenal; de altfel, el coexistă de 20 de ori mai frecvent decît ar fi de așteptat după calculele statistice (48). Efectul nociv al conținutului alcalin duodenal asupra mucoasei gastrice a fost confirmat la animale și la om (21, 35, 36, 48). Refluxul duodeno-gastric este prezent atît în perioada interdigestivă cît și postprandial la bolnavii cu ulcer gastric (30).

Componenții conținutului duodenal cu rol patogenetic în alterarea rezistenței mucoasei gastrice sînt acizii biliari și lizolecitina; rolul fermenților pancreatici este nedovedit. O serie de studii au demonstrat că sucul gastric al bolnavilor cu ulcer gastric conține cantități de acizi biliari și lizolecitină crescute față de cele găsite la persoane sănătoase (21, 30, 33). Refluxul augmentat al acizilor biliari s-a demonstrat recent prin utilizarea acizilor biliari marcați radioactiv (43). Corelația dintre concentrația de acizi biliari și extinderea și severitatea gastritei, cronice atrofice este pozitivă (33, 40, 47).

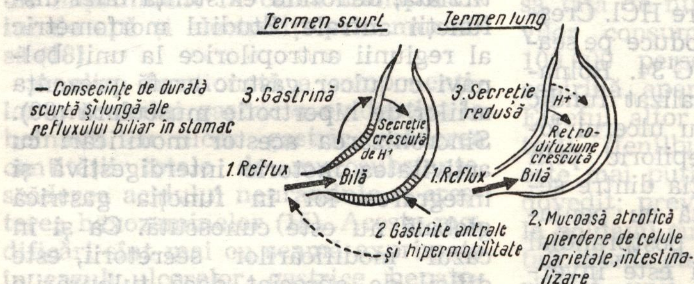


Fig. 88 — Consecințele gastrice ale refluxului conținutului duodenal de durată scurtă sau lungă.

Mecanismele prin care acționează acizii biliari și lizolecitina sînt multiple (fig. 89). Acizii biliari au efect detergent și pot altera structura stratului de mucus gastric, expunînd mucoasa la substanțe sau medicamente cu rol iritativ, favorizînd de exemplu acțiunea aspirinei asupra mucoasei. Lizolecitinei i se atribuie un efect direct citotoxic asupra epiteliului gastric. Atît acizii biliari cît și lizolecitina alterează bariera biochimică a mucoasei, rupînd integritatea membranei apicale și a joncțiunilor intercelulare, ducînd la descuamarea celulelor superficiale mucoase, apariția eroziunilor, creșterea permeabilității cu edem al mucoasei, pierderea de proteine prin mucoasă și hemoragii. Rezultatul acestor alterări este retrodifuziunea H^+ și pierderea de Na^+ în lumen, așa cum a postulat Davenport (8). Retrodifuziunea este un proces ce apare și în condiții fiziologice. Alterările mucoasei cresc în intensitate paralel cu creșterea secreției clorhidrice, severitatea lor fiind dependentă de nivelul secreției acide și gradul refluxului biliar. Experimental se poate demonstra că la bolna-

vii cu ulcer gastric, pierderea HCl instilat este excedentară față de valorile găsite la sănătoși și la bolnavii cu ulcer duodenal (33). Retrodifuziunea este mai intensă la nivelul mucoasei antrale decît în aria oxintică, ceea ce explică în parte

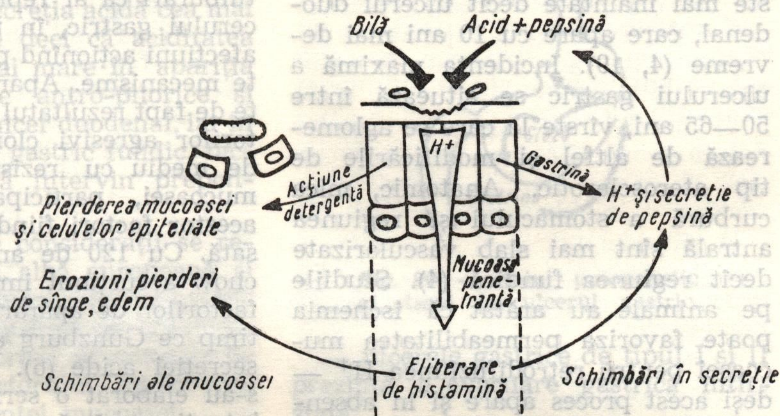


Fig. 89 — Consecințele refluxului biliar asupra mucoasei gastrice

aglomerarea ulcerelor la acest nivel. Refluxul duodenal poate afecta secreția gastrică fără să intereseze numărul celulelor parietale. În condiții experimentale, refluxul duodenal produce hipersecreție acidă și răspuns gastrinic postprandial prelungit (47). Mecanismul probabil prin care refluxul alcalin produce hipersecreție acidă este suprimarea unui mecanism inhibitor necompetitiv, rolul posibil revenind somatostatinei, localizată în celulele D antrale. Somatostatina suprimă eliberarea gastrinei, probabil prin efect paracrin, și scade sensibilitatea celulelor parietale la gastrină. Eliberarea somatostatinei este însă suprimată în condițiile refluxului alcalin (47), ducînd astfel la creșterea gastrinemiei și hipersecreție acidă. În cazul în care gastrita cronică este extinsă, hipersecreția acidă este inaparentă datorită retrodifuziunii.

Rolul refluxului duodenal în producerea leziunilor inflamatorii-atrofice ale mucoasei este bine dovedit, dar există cîteva argumente care nu susțin participarea refluxului în patogenia ulcerului gastric. Astfel, după gastrectomie parțială, refluxul gastric este constant și abundent, ducînd într-un interval variabil de la intervenție la gastrita bontului, totuși, ulcerul gastric recurențial este o raritate. Colestiramina, rășină schimbătoare de ioni care captează acizii biliari, este ineficientă în tratamentul ulcerului gastric (21). Din aceste motive, unii autori consideră că rolul patogenetic al refluxului duodenal în ulcerul gastric nu este pe deplin dovedit (21, 43).

Frecvența ulcerului este de 2 ori mai mare la fumători decît la nefumători, deși nicotina nu crește secreția acidă. Au fost propuse o serie de mecanisme pentru a explica efectul nicotinei, dintre care mai importante sînt reducerea secreției de bicarbonat pancreatic și creșterea refluxului duodeno-gastric (5, 21), acest ultim efect datorindu-se probabil relaxării sfincterului piloric. Totuși acest lucru nu înseamnă că fumatul duce nemijlocit la ulcer, mai ales că nici rolul patogenetic al refluxului nu este dovedit fără rezerve, iar renunțarea la fumat nu afectează durata și nici rata vindecării ulcerului gastric (21).

Microcirculația gastrică

Participarea factorului vascular în patogenia ulcerului a fost presupusă încă în urmă cu 100 de ani (4). Studiile epidemiologice au arătat că ulcerul gastric apare, în medie, la vîrste mai înaintate decît ulcerul duodenal, care apare cu 10 ani mai devreme (4, 19). Incidența maximă a ulcerului gastric se situează între 50—65 ani, vîrste la care se aglomerează de altfel și modificările de tip aterosclerotic. Anatomic, mica curbură a stomacului și regiunea antrală sînt mai slab vascularizate decît regiunea fundică (4). Studiile pe animale au arătat că ischemia poate favoriza permeabilitatea mucoasei pentru retrodifuziunea H^+ — deși acest proces apare și în absența modificărilor vasculare. Reglarea microcirculației gastrice este complexă, aflîndu-se sub controlul sistemului nervos autonom și al mediatorilor chimici, precum și al altor substanțe biologic active (prostaglandine). Capilarele mucoasei gastrice dispun de receptori de tip H_1 și H_2, iar unele prostaglandine, alături de efectul antisecretor și citoprotector, produc și vasodilatație (27, 37). Interacțiunea dintre reglarea microcirculației metabolismul celular endotelial și transportul de ioni prin mucoasa gastrică este neclară. Datele acumulate pînă în prezent, deși interesante teoretic, nu permit elucidarea mecanismelor complexe prin care modificările vasculare favorizează apariția ulcerului gastric. Asocierea însă a prezenței ulcerului gastric cu modificările histologice ale circulației gastrice de tip aterosclerotic sau vasculitic indică intervenția acestui factor în patogenia ulcerului gastric.

Concepții patogenetice

După cum reiese din cele expuse anterior, tulburările funcționale care însoțesc ulcerul gastric sînt multiple. Cu toate acestea nu se poate susține despre nici una dintre aceste tulburări că ar reprezenta cauza ulcerului gastric, în patogenia acestei afecțiuni acționînd probabil mai multe mecanisme. Apariția ulcerului este de fapt rezultatul interacțiunii factorilor agresivi clorhidro-peptici și de mediu cu rezistența alterată a mucoasei, participarea relativă a acestor factori fiind însă controversată. Cu 120 de ani în urmă, Virchow a susținut importanța scăderii factorilor de apărare a mucoasei, în timp ce Gunzburg a accentuat rolul secreției acide (6). Deși de atunci s-au elaborat o serie de teorii care intenționează să explice patogenia ulcerului gastric, nu se poate afirma nici astăzi că există o teorie care să explice toate aspectele patogenetice. În cele ce urmează, vom trece în revistă principalele teorii patogenetice privind formarea ulcerului gastric.

Teoria hiperacidității
(Cruveilhier, 1840)

Este bine cunoscut faptul că bolnavii cu ulcer gastric au secreția gastrică acidă normală sau scăzută, iar cazurile cu hiperaciditate sînt rare, asociate cu unele ulcere localizate antral (6, 22, 34, 35, 36). Deși aciditatea nu este o cauză principală a ulcerului gastric, prezența ei în producerea ulcerației este obligatorie. Elementele care vin în sprijinul rolului patogenetic al acidității sînt următoarele:

a) Secreția gastrică acidă este prezentă la toți bolnavii cu ulcer gastric și variază de la un debit stimulat de HCl sub 5 mEq/h pînă la 45 mEq/h

(6). Aclorhidria este incompatibilă cu prezența ulcerului gastric benign (21).

b) Dintre cele 3 tipuri de ulcere gastrice (clasificarea Johnson) (22), cel combinat cu ulcer duodenal evoluează cu hipersecreție acidă, cel piloric are valori mai reduse, iar cel fundic prezintă secreția acidă cea mai scăzută. Se pare deci că aciditatea joacă un rol mai mare în apariția ulcerelor gastrice antro-pilorice și cele asociate cu ulcer duodenal, iar în apariția ulcerului gastric fundic, factorii de rezistență intervin preponderent.

c) Toate aceste considerații se referă la populația albă europeană și americană. La chinezi, ulcerul gastric fundic este acompaniat de hipersecreție acidă (6), oferind un exemplu de coexistență a factorului agresiv cu deficiența rezistenței mucoasei.

d) Staza antrală, descrisă de Dragstaedt, intervine în menținerea secreției gastrice acide prin mecanisme ce vor fi descrise mai departe.

e) Teoretic se poate accepta că hiposecreția, care apare la o parte a bolnavilor cu ulcer gastric, este aparentă și rezultă din retrodifuziunea H^+ datorită alterării barierei mucoasei gastrice (6, 8).

Teoria stazei antrale
(Dragstedt, 1956)

Potrivit acestei teorii, ulcerul gastric apare printr-o succesiune de fenomene inițiate de tulburarea primară a motricității gastrice. Astfel, evacuarea gastrică încetinită duce la stază antrală care, la rîndul ei, cauzează creșterea secreției de gastrină, aceasta din urmă fiind cauza hipersecreției în urma căreia apare ulcerul gastric (fig. 90). Întîrzierea evacuării gastrice se poate demonstra în unele ulcere gastrice, localizate fundic și antral (21, 30, 34, 36) dar hipergastrinemia se datorează scăderii secreției gastrice acide și creșterii consecutive a pH-ului antral (6, 49). În sprijinul teoriei sale, Dragstedt argumentează prin următoarele constatări:

— ulcerele gastrice și duodenale survin deseori împreună;

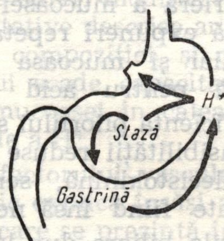


Fig. 90 — Rolul patogenetic al stazei în ulcerul gastric.

— ulcerele gastrice de tipul I și II prezintă o evacuare gastrică întîrziată;

— multe ulcere se vindecă după operații de drenaj;

— ulcerele gastrice pot fi produse experimental la cîini prin strîmtarea pilorului cu benzi de celofan.

Teoria refluxului biliar
(Du Plessis, 1965)

Secvența evenimentelor ulcerogene conform acestei teorii ar fi următoarea: incompetența pilorului — refluxul bilei în stomac — alterarea barierei mucoasei prin sărurile biliare în soluție acidifiată — gastrită cronică atrofică, cu debut antral și extindere proximală — apariția ulcerației la marginea dintre zona gastrică și aria oxintică (6, 34). Argumentele ce vin în sprijinul acestei teorii sînt:

a) Refluxul duodeno-gastric este prezent la majoritatea bolnavilor cu ulcer gastric și cantitativ crescut față de persoanele sănătoase (6, 30, 34, 29);

b) Factorii de mediu, ca stresul și fumatul, augmentează refluxul atît la persoane sănătoase, cît și la bolnavii cu ulcer duodenal 4, 6);

c) Efectul nociv al conținutului duodenal asupra mucoasei gastrice este demonstrat experimental, funcția de barieră a mucoasei pierzîndu-se după expuneri repetate la refluxul biliar și mucoasa devenind permeabilă pentru acid (6, 8, 1).

d) Insuficiența pilorului s-ar putea datora sensibilității reduse la secretină și colecistokinină, semnificația acestor date fiind însă neclară (6);

e) Sărurile biliare duc la eliberarea gastrinei din celulele G antrale, proces ce probabil are semnificație patogenetică.

Bazîndu-se pe investigațiile recente, Thomas (47) oferă o nouă variantă a teoriei refluxului duodeno-gastric. Conform acestei ipoteze, incompetența pilorului sau activitatea contractilă duodenală anormală permit refluxul duodeno-gastric, care alterează mucoasa gastrică permițînd reducerea secreției acide și retrodifuziunea H^+. In același timp, refluxul tinde să crească și debitul clorhidric și să stimuleze eliberarea gastrinei, probabil prin suprimarea eliberării de somatostatină. Efectul combinat al scăderii activității somatostatinei și al creșterii gastrinei va duce la hipersecreție acidă din partea celulelor parietale nealterate de refluxul duodenal, deși debitul clorhidric total este scăzut, din cauza reducerii numerice a elementelor parietale și a retrodifuziunii. Secreția clorhidrică disponibilă va acționa asupra mucoasei cu reacție inflamatorie, ulcerul gastric apărînd în acele locuri unde o concentrație mare de acid acționează asupra unei zone de mucoasă cu resistență scăzută.

Teoria refluxului, deși foarte populară, prezintă cîteva discontinuități ale lanțului patogenetic propus de autorii menționați. Contraargumentele principale ar fi următoarele:

a) Nu s-a demonstrat niciodată că incompetența pilorului este cauza ulcerului, aceasta putînd fi și rezultatul ulcerului. Tulburările de motilitate antropilorice pot regresa după vindecarea ulcerului (6, 30). Se cunoaște faptul că apariția ulcerului gastric poate declanșa incompetența sfincterului esofagian(6), o modificare similară la nivelul pilorului fiind posibilă.

b) Investigații mai vechi nu demonstrează efectul nociv al sărurilor biliare decît în experimente acute. Deși relația cauzală dintre gastrita cronică și ulcerul gastric, prin efectul bilei, este plauzibilă, unii autori susțin că gastrita este consecința și nu cauza ulcerului (6). Investigațiile recente confirmă însă faptul că gastrita cronică este preexistentă ulcerului — fiind de altfel prezentă la peste 40% din populația de peste 50 de ani (19) — și își continuă evoluția și după vindecarea ulcerului (35, 36, 40).

c) Refluxul duodeno-gastric interesează o suprafață considerabilă a mucoasei gastrice, iar gastrita cronică are o extindere difuză, interesînd nu rareori 60—80% din suprafața totală a mucoasei gastrice (19, 40), în timp ce ulcerul gastric este o leziune circumscrisă. În mod justificat se ridică o serie de întrebări: dacă refluxul și gastrita sînt atît de extinse de ce ulcerația nu cuprinde întreaga mucoasă interesată? de ce apare ulcerul la nivelul joncțiunii dintre mucoasa atrofică și aria oxintică? de ce se aglomerează ulcerele gastrice la nivelul curburii mici? de ce se vindecă ulcerul gastric — spontan sau terapeutic — în timp ce gastrita nu este influențată?

Localizarea ulcerelor gastrice

Preferința localizării ulcerelor gastrice pe mica curbură este explicată prin aranjamentul special al fibrelor musculare, care la acest nivel produc contracții musculare foarte puternice. Tulburările microcirculației gastrice de la acest nivel pot contribui și ele la susceptibilitatea locală (4, 6, 30, 47). Modificările gastritice cresc sensibilitatea mucoasei atît față de agresiunea clorhidro-peptică endogenă, cît și față de agenți fizici, alimentari sau medicamentoși, zonele de gastrită reprezentînd locuri de rezistență minoră. Ulcerele gastrice nu apar niciodată pe mucoasa care produce acid; mucoasa antrală nu produce în mod normal acid, iar la nivelul mucoasei fundice ulcerul apare în zonele de severe modificări atrofice. Atît refluxul duodeno-gastric, prin conținutul său în săruri biliare, cît și gastrita cronică condiționează alterarea barierei mucoasei, ducînd la retrodifuziunea H^+ ale cărei consecințe patologice au fost expuse anterior.

Teoria unificatoare

După Demling (10) ulcerele gastrice la om se caracterizează prin relativa lor raritate, localizare singulară, evoluție cronică și tendință spre recidivă. Aceste particularități indică atît prezența unui factor de protecție (raritatea), cît și a unui factor vascular (singularitatea și evoluția cronică). Autorul încearcă să îmbine elementele concepțiilor mai vechi (Virchow și Cruveilhier), cu cele ale teoriilor mai noi privind rolul refluxului duodenal și al retrodifuziunii.

Conform acestei concepții, lanțul patogenetic pornește de la scăderea factorilor de protecție ai mucoasei gastrice, reprezentați de mucusul gastric, bariera biochimică a mucoasei (formată din membrana apicală a celulelor mucoase și joncțiunile intercelulare), regenerarea (*turnover*-ul) generală a epiteliului gastric și calitatea vascularizației. Bariera de mucus poate suferi modificări cantitative și calitative descrise anterior. Modificarea compoziției și consistenței mucusului scade capacitatea de barieră a mucoasei în calea difuziunii retrograde a H^+.

Rolul factorului vascular în ulcerul gastric explică însăși apariția ulcerației, care se prezintă în mod predominant solitară, indicînd contribuția unui factor local, circumscris. Tulburarea circulației într-o zonă restrînsă, cu creșterea reactivă a circulației în teritoriul învecinat — tulburări condiționate de modificări de tip aterosclerotic și/sau de vasculită (alergică?) — favorizează singularitatea ulcerului.

Cronicizarea ulcerului gastric și tendința la recidive nu pot fi explicate numai prin deficiența localizată a barierei mucoasei, deoarece defectele rezultate prin biopsia gastrică se vindecă în cîteva zile, indiferent de valorile secreției acide și calitatea histologică a mucoasei. Ulcerele gastrice în schimb sînt cronice, evoluția lor spontană fiind de 6—8 săptămîni, uneori chiar ani (10, 25, 34). Aceste fapte sugerează rolul factorului vascular, care prelungește considerabil vindecarea leziunii. De altfel, refrigerarea gastrică, folosită pentru reducerea secreției acide și vindecarea ulcerului duodenal, poate duce la apariția ulcerelor gastrice prin vasoconstricția pe care o cauzează. Aplicarea acestei metode a provocat la animale microtromboze intravasculare în straturile adînci ale mucoasei, indicînd contribuția factorului vascular în ulcerogeneză. Vas-

cularizația mai slabă a regiunii antrale și a curburii mici, coexistentă cu activitatea motorie intensă a acestor regiuni, conferă alte argumente în favoarea factorului vascular în ulcerogeneză.

Retrodifuziunea H^+ este mult crescută la bolnavii cu ulcer gastric, ulcerele apărînd preferențial în acele regiuni unde retrodifuziunea este intensă, — regiunea antrală și joncțiunea mucoasei producătoare de acid cu cea neacidă. Prin acțiunea H^+ asupra vaselor submucoasei se produce o inflamație cronică cu ocluzie vasculară. Morfopatologic, tromboza este prezentă la nivelul ulcerelor gastrice, dar nu se știe dacă s-a dezvoltat înainte sau după apariția ulcerului. Asemenea ulcere sînt descrise mai ales la bolnavii cu vasculită alergică sau modificări aterosclerotice (periarterita nodoasă, endarterita obliterantă).

Această concepție poate fi deci rezumată astfel: secreția clorhidropeptică întîlnește o zonă cu bariera mucoasei slabă, care permite pătrunderea H^+, iar aceștia produc inflamația celui mai apropiat vas din submucoasă cu ocluzia consecutivă. Interdependența acestor elemente este evidentă, legăturile dintre refluxul biliar, bariera mucoasei gastrice, secreția gastrică acidă și microcirculația gastrică fiind descrise anterior.

Urmarea acestor evenimente patogenetice este digestia secundară a mucoasei gastrice cu apariția nișei.

Teoria imunologică

Unele observații clinice au dus la concluzia că în patogenia ulcerelor gastrice intervin mecanisme alergice. Tractul digestiv uman conține de altfel celule imunologic competente și este capabil să absoarbă cantități mici de alergeni la care este expus. Sinteza de anticorpi reaginici poate fi indusă de administrarea ovalbuminei pe cale parenterală. Anafilaxia la nivelul mucoasei gastrice poate, cel puțin teoretic, interveni în apariția leziunilor gastrice. Ulcerații pot apare de altfel prin eliberarea, prin mecanism imunologic, a histaminei, care la rîndul ei produce gastrită și eroziuni gastrice. Histologic, prezența eozinofilelor s-a remarcat adeseori în vecinătatea ulcerelor gastrice. La rozătoare, s-a reușit reproducerea ulcerului gastric prin anticorpi homocitotropici de tip IgE și IgG (2), dar nu s-a reușit demonstrarea prezenței complexelor imunologice, iar explorarea hipersensibilității celulare a rămas negativă. Existența unei componente alergice în patogenia ulcerului gastric este plauzibilă, dar ponderea acestui mecanism și integrarea lui în cadrul celorlalte procese patogenetice nu s-a conturat încă.

Bibliografie selectivă

1. ALTAMIRANO M. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 1—6.
2. ANDRE F., ANDRE C., VIALARD J. L. — *Digestion*, 1979, 19, 175—179.
3. BAUMAN J., ELENBAAS J., HAMBURGER S. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1980, *35*, 1, 5—12.
4. BECKER V., KADUK B. — *Fortschr. Med.*, 1978, *97*, 25—26, 1 155—1 158.
5. BEGEMANN F., SCHWOY M., SCHUMPELICK V. — *Zbl. inn. Med.*, 1980, 7, 165—168.
6. BLUM A. L., PETER P., KREJS G. J. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1975, 22, 47—54.
7. COOKE A. R. — Drug Damage to the Gastroduodenum. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 807—822.

8. DAVENPORT H. W. — *Progr. Gastroent.*, 1971, 42—56.
9. DAVENPORT H. W. — The Physiology of the Digestive Tract, Year Book Medical Publ., Chicago, 1977.
10. DEMLING L., RIEMANN J. F., JOACHIM G. — *Hepato-Gastroent.*, 1980, 27, 2, 135—140.
11. DuPLESSIS D. J. — *Lancet*, 1965, i, 974—978.
12. DYCK W. P. — *South. med. J.*, 1979, 72, 3, 252—255.
13. FORDTRAN J. S. — Acid Secretion in Peptic Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. I-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1973, p. 174—188.
14. FRESTON J. W. — *Gastroenterology*, 1978, 74, 402—406.
15. GHEORGHIU TH., FROTZ H., KLEIN H. J., HUBNER G. — Carbenoxolon und Mukussekretion, Urban-Schwartzenberg, München, 1974.
16. GREENLAW R., CHEAHAN D. G., DeLUCA V., MILLER D., MYERSON D., MYERSON P. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 9, 660—672.
17. GEAR M. L. W., TRUELOVE S. C., WHITEHEAD R. — *Gut*, 1971, 12, 639—645.
18. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 650—660.
19. GROSSMAN M. I. — *Pract. Gastroent.*, 1979, 3, 9—13.
20. HARMON J. W., WOODS M., GURLL N. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1978, E 692—698, *235*, 6.
21. ISENBERG J., RICHARDSON CH., FORDTRAN J. S. — Pathogenesis of Peptic Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 792—803.
22. JOHNSON H. D. — *Ann. Surg.*, 1965, 162, 996—1 004.
23. KAUFFMAN G. L., REEVE J. J., GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, 239, 44—48.
24. KIRK R. M. — *Dig. Dis. Sci.*, 1981, *26*, 2, 149—153.
25. LAMBERT R. — *Rev. franç. Gastroent.*, 1980, 162, 49.
26. MARKS I. N. — *Drugs*, 1980, 20, 283—299.
27. MARTINO P., MODICA A., PIZZUTTI A. — *Minerva med.*, 1980, 71, 1—6.
28. MEISTER H., HOLUBARSCH CH., HAFERKAMP O., SCHLAG P., HEFRATH CH. — *Path. Res. Pract.*, 1979, 164, 259—269.
29. MESHKINPOUR H., MARKS J. W., SCHOENFIELD L. J., BONNORIS G., CARTER S. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 1 283—1 287.
30. MILLER L. J., MALAGELADA J. R., LONGSTRETH G. F., GO L. V. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, *25*, 1, 857—864.
31. MORGAN C. G., ADAM W. A. F., PACSOO C, WALKER B E., SIMMONS A. V. — *Brit. med. J.*, 1978, *2*, 1 323—1 326.
32. ODONKOR P., MOWAT C., HIMAL H. S. — *Amer. Gastroent.*, 1980, 73, 496—499.
33. OLBE L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *14*, suppl. 55, 49—52.
34. PUŞCAŞ I. — Probleme actuale şi concepţii noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, Bucureşti, 1978.
35. RICHARDSON CH. T. — Chronic Gastric Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. I-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1973, p. 692—713.
36. RICHARDSON CH. T. — Gastric Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978, p. 875—891.
37. ROBERT A. — *Gastroenterology*, 1979, 77, 761—767.
38. ROTTER J. I. — *Dig. Dis. Sci.*, 1981, *26*, 2, 154—160.
39. ROZE C. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1980, 4, 600—615.
40. ROSCH W. — *Z. Gastroent.*, 1980, *18*, 5, 237—242.
41. ROSCH W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1981, *106*, 2, 52—54.
42. SAMLOFF M. I. — *Drug Ther.*, 1979, 20—21.
43. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology" (sub red. Gitnick G. L.), 1979, H. Mifflin, p. 34—75.
44. SCRATCHERD T. — *Clin. Gastroent.*, 1973, *2*, 2, 259—275.
45. SPIRO H. — Gastroenterology, MacMillan Press, Londra, 1973.
46. THIEL H. — *Z. Gastroent.*, 1978, *2*, 16, 73—84.
47. THOMAS W. E. G. — *Lancet*, 1980, ii, 1 166—1 168.
48. WALKER V., TAYLOR W. H. — *Gut*, 1980, 21, 766—771.
49. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 567—591.

Etiopatogenia ulcerului duodenal

Cercetările clinice și experimentale duc la concluzia că ulcerul duodenal este de asemenea consecința unui dezechilibru între factorii de agresiune și cei de apărare ai mucoasei duodenale, datorat în special intensificării factorilor de agresiune și, poate, și scăderii factorilor de apărare.

Factorii de agresiune

Factorii de agresiune multipli și complecși au ca rezultat final acțiunea nocivă asupra mucoasei bulbului duodenal a chimului acid, evacuat ritmic de către stomac. La cei mai mulți bolnavi cu ulcer duodenal s-a constatat creșterea atît a volumului cît și a acidității sucului gastric. Studii mai detaliate au permis descrierea a două tipuri de secreție acidă: la unii bolnavi secreția este spontană, neprovocată de nici un stimul (10), diurnă sau nocturnă (22), iar la alții răspunsul secretor crescut este prezent numai la anumiți stimuli (10).

Încă de multă vreme s-a arătat că cea mai mare parte din bolnavii cu ulcer duodenal secretă cantități crescute de suc gastric acid în perioadele interdigestive (4); de asemenea la bolnavii cu ulcer duodenal secreția acidă provocată de alimente este de două ori mai mare decît la martori (2), iar după un prînz de carne secreția gastrică acidă este superioară răspunsului secretor maxim obținut la aceiași bolnavi prin stimulare histaminică (3). Hipersecreția gastrică acidă nu depinde de vechimea procesului ulceros și nici nu este un indice al stenozei pilorice, cum au susținut unii autori (10, 15), ci este consecința modificărilor structurale și/sau funcționale ale celulelor mucoasei gastrice secretante, fiind caracteristică în special grupei de bolnavi tineri (23).

Hipersecreția gastrică acidă este o noțiune statistică în ulcerul duodenal (fig. 91), această tulburare secretorie lipsind la unii bolnavi și anume la cei la care ulcerul duodenal evoluează cu o gastrită de diverse grade, care alterează capacitatea secretorie a stomacului. Aceste constatări dovedesc că hiperaciditatea gastrică nu este suficientă pentru producerea ulcerului duodenal, ci este necesară intervenția și a altor factori, ca de exemplu, scăderea capacității de rezistență a suprafeței apicale a celulelor mucoasei bulbare. Totuși hipersecreția gastrică acidă s-a dovedit a fi un factor necesar pentru apariția ulcerului duodenal și de aceea numeroase cercetări clinice și experimentale au încercat să descifreze mecanismele de producere a

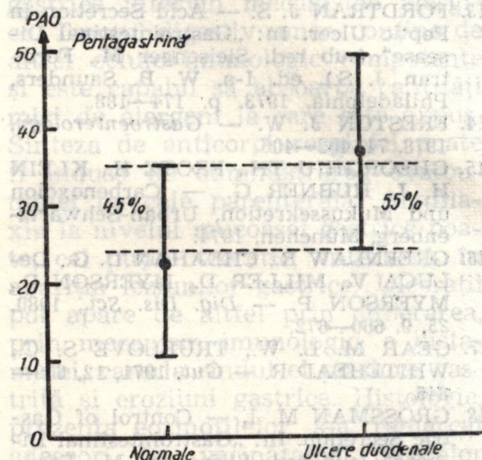


Fig. 91 — Hipersecreția acidă este în general superioară la cei cu ulcer duodenal față de martori (aproximativ 45% din martori au însă valori asemănătoare celor ale ulceroșilor și peste 55% din ulceroși au valori normale).

acestei stări dissecretorii. Aceste cercetări au precizat că efectele nocive ale chimului gastric acid asupra mucoasei bulbare nu depind însă numai de volumul și aciditatea lui, ci și de capacitatea de tamponare cît mai promptă a excesului de H^+ evacuat ritmic de stomac. De aceea, în timp ce mulți autori atribuie rolul principal hipersecreției acide în producerea ulcerului duodenal, alții susțin rolul dereglării mecanismelor duodenale de control și neutralizare a secreției acide gastrice.

Hipersecreția gastrică acidă

Hipersecreția gastrică acidă a fost explicată prin creșterea masei celulelor parietale, sau prin hipersensibilizarea acestor celule de stimulii lor fiziologici nervoși și umorali.

Creșterea masei celulelor parietale

Creșterea masei celulelor parietale este cea mai bine documentată dintre ipotezele propuse pentru explicarea hipersecreției gastrice acide a ulcerului duodenal.

Card și Marks (5), corelînd diferența dintre debitele de acid pre- și postoperatorii, precum și relația acestora cu numărul celulelor parietale înlăturate prin gastrectomie, au stabilit o corelație foarte semnificativă între producția acidă (debitul de acid clorhidric) și numărul celulelor parietale. Bazați pe datele experimentale, conform cărora 1 mEq HCl este produs de aproximativ 50 miliarde de celule parietale active, autorii au ajuns la concluzia că numărul de celule parietale la bolnavii cu ulcer duodenal este în medie de 1,9 bilioane, față de o medie de 1 bilion la populație de control. În mod corespunzător, debitul orar al secreției gastrice acide, după stimularea maximală cu histamină, a fost în medie de 42 mEq/oră acid clorhidric la bolnavii cu ulcer duodenal, comparativ cu 22 mEq/oră la subiecții normali. Atît numărul crescut de celule parietale cît și debitul crescut de acid clorhidric sugerează o capacitate secretorie crescută la bolnavii cu ulcer duodenal față de grupul normal de control.

Rezultatele menționate sînt considerate neconcludente de alți autori, deoarece reducerea răspunsului secretor al celulelor parietale la om, poate fi obținută și prin antrectomie, fără a fi necesară înlăturarea celulelor parietale.

Alți autori, măsurînd grosimea mucoasei și densitatea celulelor parietale, indicatori relativi ai masei totale a celulelor parietale, nu au putut dovedi corelația dintre secreția acidă și masa celulelor parietale după gastrectomie totală.

Ipoteza privind mecanismul de producere a creșterii numărului celulelor parietale se întinde, de la o tulburare genetică primară — susținută pe baza studiilor efectuate la familii de ulceroși, la care însă nu s-a cercetat relația dintre factorul genetic și hiperplazia celulelor parietale —, pînă la cauze secundare, cum ar fi hipertrofia funcțională consecutivă activității vagale excesive, sau stimulării trofice produsă prin eliberarea prelungită de gastrină din antru (1) (a se vedea mai departe).

Hipertrofia funcțională

Hipertrofia funcțională, propusă de asemenea drept una din cauzele hipersecreției acide, a fost demonstrată atît la bolnavii cu stenoză pilorică, cît și la șobolani a căror hipertrofie gastrică a fost produsă prin suprimarea evacuării stomacului.

Hipertrofia mucoasei gastrice, existentă la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, a fost considerată ca

răspuns al mucoasei gastrice față de nivelurile mult crescute de gastrină circulantă (7). Dar nu s-a putut încă preciza dacă gastrinemia crescută a acestor bolnavi este cauză sau consecință a modificărilor mucoasei gastrice.

Hipersensibilitatea celulelor parietale

Hipersensibilitatea celulelor parietale față de stimulii lor fiziologici este o altă explicație dată hipersecreției acide a bolnavilor cu ulcer duodenal. Studiile recente arată că celulele parietale ale acestor bolnavi sînt mult mai reactive decît cele normale, atît în stare bazală, cît și după stimulare.

Nivelurile secretorii bazale în ulcerul duodenal se întind, de la valori abia detectabile, pînă la mai mult de jumătate din capacitatea secretorie maximă a celulelor acidogene (1), aceste limite extreme reflectînd heterogenitatea mecanismelor de producere a secreției acide interdigestive. De aceea și rezultatele publicate sînt contradictorii.

Astfel, unii autori (8) au găsit valoarea medie a debitului de acid clorhidric din secreția bazală la bolnavii cu ulcer duodenal de aproximativ 3—4 ori mai mare decît la martori, în timp alții susțin că mulți bolnavi cu ulcer duodenal nu au secreția bazală excesivă, iar unii pot chiar să nu secrete deloc acid în condiții bazale (9). Cercetări recente, efectuate în serviciul nostru pe un mare număr de bolnavi cu ulcer duodenal cu nișă, evidențiată radiologic și endoscopic, au arătat prezența unei secreții bazale crescute în majoritatea cazurilor. Această secreție bazală crescută a fost găsită constant, pe toată perioada interdigestivă de 6 ore cît a fost urmărită. Unii dintre bolnavii cu ulcer duodenal, la care au fost urmărite modificările secreției bazale, au prezentat însă perioade de secreție acidă crescută alternînd cu perioadele de absență a secreției acide bazale, fenomen descris de noi sub denumirea de „anaciditate spontană", iar tipul de secreție acidă bazală fiind numit „secreție acidă intermitentă". Lipsa constantă și de durată a secreției acide bazale (interdigestive), diurne sau nocturne, urmărită pe o perioadă de 6 ore, nu s-a constatat însă la nici unul din cazurile de ulcer duodenal studiate. Aceste rezultate atestă existența constantă a unei secreții acide interdigestive continue sau intermitente la bolnavii cu ulcer duodenal. Dealtfel, patogeneza ulcerației duodenale implică în mod necesar prezența permanentă, sau cel puțin intermitentă, a unei secreții acide interdigestive (21, 22).

Rezultatele studiilor privind sensibilitatea crescută a celulelor parietale la diferiți stimuli sînt de asemenea contradictorii. Unii consideră că celulele parietale ale bolnavilor cu ulcer duodenal nu au o sensibilitate deosebită față de cele ale martorilor, deoarece răspunsurile secretorii maximale sînt produse de doze normale de stimuli (10). Alte cercetări demonstrează însă că bolnavii cu ulcer duodenal secretă mai mult acid ca răspuns la stimularea cu pentagastrină — reflectînd existența unei mase mai mari de celule parietale — și sînt mult mai sensibili la stimulare, doza de pentagastrină ce induce un răspuns maximal fiind mult mai mică la bolnavii cu ulcer duodenal comparativ cu subiecții normali (fig. 92).

Mecanismul responsivității crescute a celulelor parietale este încă necunoscut. Cîteva ipoteze încearcă să explice acest fenomen, invocîndu-se o stimulare vagală exacerbată, o solicitare antrală (hormonală) excesivă a celulei parietale, o dereglare a inhibiției mecanismelor gastrosecre-

toare de origine gastrică sau duodenală (11).

Stimularea vagală crescută a fost considerată încă cu mulți ani în urmă de către Dragstedt (4) drept cauză a hipersecreției gastrice acide ba-

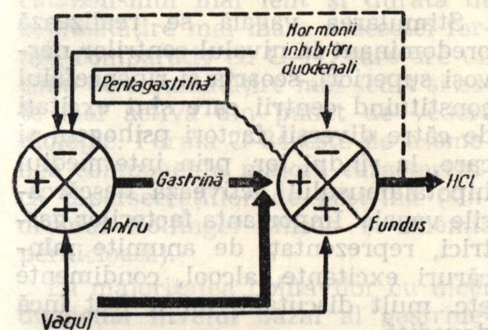


Fig. 92. — Pentagastrina acționează asupra efectorului, răspunsul secretor obținut fiind în funcție de masa de celule parietale.

zale și postprandiale a bolnavilor cu ulcer duodenal și a stat la baza preconizării vagotomiei în tratamentul acestei afecțiuni. Creșterea activității vagale ar fi răspunzătoare atît de hiperplazia și creșterea responsivității celulelor parietale, cît și de creșterea eliberărilor de gastrină de la nivelul antrului piloric.

Ipoteza stimulării vagale crescute se sprijină pe un număr însemnat de observații, dintre care vom enumera cîteva:

— Raportul dintre secreția bazală și cea stimulată este mult mai crescut la bolnavii cu ulcer duodenal față de martori (8), iar secreția bazală crescută s-a dovedit a fi proporțională cu masa celulelor parietale (10). Dar la alți bolnavi cu ulcer duodenal secreția bazală nu a depășit limitele normale, cu toate că masa celulelor parietale era mai mare (15). Secreția disproporționat de mare a pepsinei față de acidul clorhidric a fost atribuită de asemenea stimulării vagale exagerate. Ipoteza se bazează pe observația că raportul pepsină/acid clorhidric este mai mic după stimularea cu histamină și pentagastrină și este mai mare după insulină, care se admite că stimulează secreția gastrică prin mecanism vagal. Creșterea raportului datorită pepsinei a fost observată și în secreția bazală, fapt ce ar reflecta de asemenea o stimulare vagală redusă a celulelor principale și parietale. Ipoteza nu a fost însă confirmată și s-a demonstrat că raportul dintre pepsină și acidul clorhidric se mărește la om odată cu creșterea dozei de histamină sau pentagastrină. Raportul dintre pepsină și acidul hipersecretat din secreția bazală a bolnavilor cu ulcer duodenal, nu diferă de cel al martorilor sănătoși (16), iar vagotomia nu produce modificări ale secreției bazale de pepsină.

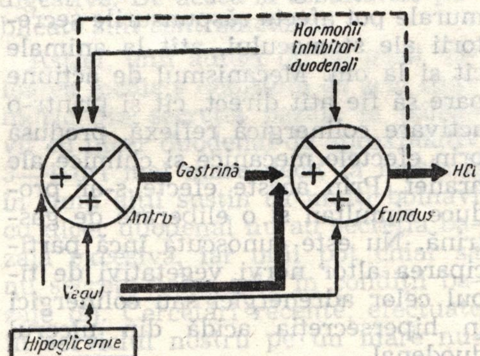
— Rolul plexurilor intramurale în etiologia hipersecreției gastrice din ulcerul duodenal a fost foarte puțin luat în considerare pînă în prezent. Nervii colinergici ai plexurilor intramurale pot afecta răspunsurile secretorii ale stomacului, atît la animale cît și la om. Mecanismul de acțiune pare să fie atît direct, cît și printr-o activare colinergică reflexă, produsă prin efectele mecanice și chimice ale hranei. Prin aceste efecte s-ar produce simultan și o eliberare de gastrină. Nu este cunoscută încă participarea altor nervi vegetativi de tipul celor adrenergici sau colinergici în hipersecreția acidă din ulcerul duodenal.

— Impulsul antral crescut (posibil hormonal) asupra celulelor parietale a fost de asemenea incriminat, mai ales la bolnavii cu ulcer duodenal la care vagotomia nu a fost urmată de reducerea secreției gastrice acide (7). Nu s-a precizat însă dacă stimulii antrali influențează secreția gastrică prin eliberarea de gastrină sau prin reflexe vagale scurte, locale, cu toate

că antrul este cunoscut ca un sediu receptor al reflexelor vagale și hormonale. Cercetările histologice au demonstrat că antrul bolnavilor cu ulcer duodenal conține un număr excesiv de mare de celule G care produc gastrină, dar aceste estimări s-au făcut numai prin măsurarea densității populației de celule G și nu pe baza numărului total al acestor celule.

Dovezi privind prezența unei mase crescute de celule G la bolnavii cu ulcer duodenal se bazează pe creșterea anormală a gastrinemiei consecutiv injectării de insulină (18).

— Reducerea secreției gastrice acide, atît în condiții bazale, cît și ca răspuns la prînzul fictiv sau la stimularea insulinică (fig. 93), după toate tipurile de vagotomie, în ciuda nivelurilor înalte ale gastrinei serice, a fost considerată de asemenea ca o dovadă a stimulării crescute vagale. Vagotomia abolește hipersecreția, dar nu reduce capacitatea celulelor pa-



iFg. 93 — Hipoglicemia insulinică testează permeabilitatea vagală pentru impulsurile nervoase, nu măsoară comanda nervoasă.

rietale de a secreta acid, ci mărește concentrația gastrinei serice (19), ceea ce sugerează că eliberarea gastrinei nu este determinată de inervația vagală antrală, ci posibil de reflexele intramurale. Creșterea gastrinemiei după vagotomie mai sugerează că nervul vag ar conține nu numai fibre nervoase stimulatorii pentru descărcarea de gastrină, dar și inhibitorii (20), dovezile privind efectul vagal dublu, de stimulare și inhibiție, se adună și se înmulțesc.

Stimularea vagală se realizează predominant la nivelul centrilor nervoși superiori, scoarța și rinencefalul constituind centrii care sînt excitați de către diverșii factori psihogeni și care, la rîndul lor, prin intermediul hipotalamusului activează descărcările vagale. Importanța factorilor gastrici, reprezentați de anumite mîncăruri excitante, alcool, condimente etc. mult discutată, nu a fost încă dovedită.

Descărcările crescute de gastrină au fost de asemenea invocate a participa la producerea secreției gastrice acide prezentă la cei cu ulcer duodenal.

Datele recente de fiziologie atestă că în faza gastrică a secreției acide hrana ajunsă în stomac induce secreția gastrică prin mai multe mecanisme (3):

— eliberarea de gastrină prin stimulare colinergică, distensie gastrică și stimulare directă a celulelor G;

— stimularea celulelor parietale prin reflexe intramusculare și vago-vagale, activate prin stimularea antrală și eliberarea de gastrină;

— stimularea directă chimică, alimentară, a celulelor parietale.

De aceea determinarea concentrației gastrinei serice totale reprezintă numai un indice aproximativ de bioactivitate hormonală, mai ales că gastrina circulă sub mai multe forme moleculare, cu dimensiuni, sarcină electrică și activitate biologică diferită.

În sînge sînt prezente 3 forme majore de gastrină: gastrina uriașă (*Big*

Big Gastrin — BBG), gastrina mare (*Big Gastrin* — BG) sau (G-34) și gastrina mică (LG sau G-17), cifrele 34 și 17 reprezentînd numărul de aminoacizi al moleculei de gastrină. În plasma martorilor sănătoși există o abundență de G-34, explicată prin catabolismul mai lent și durata de înjumătățire mai mare a acestei forme, comparativ cu G-17, care are un timp de înjumătățire mai scurt și este mai activă din punct de vedere biologic. Forma G-34 este de asemenea componenta majoră caracteristică hipersecrețiilor de gastrină (sindromul Zollinger-Ellison și anemia pernicioasă).

La majoritatea bolnavilor cu ulcer duodenal nivelul bazal al gastrinemiei a fost găsit în limite normale, iar la unii bolnavi nivelurile gastrinei au fost anormal crescute. Spre deosebire de nivelul bazal al gastrinemiei, mai puțin semnificativ, la bolnavii cu ulcer duodenal se produce o creștere puternică a acestui nivel după administrarea hranei (7). Această creștere a gastrinei este semnificativă în perioada postprandială tardivă, cînd nivelurile gastrinemiei totale la bolnavii cu ulcer duodenal rămîn ridicate, în timp ce la subiecții normali revin la valoarea bazală. Componenta predominantă de gastrină serică la bolnavii cu ulcer duodenal în perioada postprandială tardivă este BBG, în timp ce la martorii sănătoși componenta predominantă este BG. Deci, cu toate că majoritatea bolnavilor cu ulcer duodenal prezintă hiperclorhidrie normogastrinemică bazală în perioada postprandială tardivă, creșterea gastrinei serice este mult mai mare și mai susținută decît la subiecții normali. Cauzele care stau la baza acestei hiperactivități antrale menținute mult timp după prînz nu se cunosc, dar s-au sugerat: creșterea depozitelor antrale și duodenale de gastrină, o masă crescută de celule G (fapt demonstrat la șobolani (6), dar nu și la om), o sensibilitate excesivă a acestor celule la stimuli, similară poate celei postulate pentru celulele parietale, sau o rezistență anormală la inhibiția mecanismelor eliberatoare de gastrină (*feedback* dereglat).

Un factor, care nu a fost valorificat în evaluarea dinamicii eliberării de gastrină la bolnavii cu ulcer duodenal, este constituit de prezența gastritei antrale la acești bolnavi (19). O afectare a mucoasei antrenale poate micșora semnificativ nivelul de gastrină al acestor bolnavi cu gastrită.

Absența unor informații asupra nivelurilor serice ale diferitelor forme de gastrină și al timpului de înjumătățire comparativ cu cel al martorilor, constituie o altă dificultate în interpretarea nivelurilor sanguine ale gastrinemiei bolnavilor cu ulcer duodenal. Nivelurile mari ale gastrinei circulante după hrănire ar putea fi interpretate ca urmare a excitabilității antrale crescute sau a hiperactivității vagale asupra celulelor G. Dar gastrinemia crește și după antrectomie, fiind vorba în aceste cazuri de surse de gastrină extraantrală. Nu se cunosc contribuțiile fiecărei surse de gastrină (antrală, extraantrală) în condiții fiziologice și patologice, de aceea se poate afirma că deocamdată noțiunea des utilizată de „producție antrală de gastrină“ poate fi considerată greșită.

În rezumat, se poate spune că pînă în prezent nu poate fi definită cauza hipersecreției acide din ulcerul duodenal. Nu se știe încă, dacă hipersecreția gastrică este produsă de un număr normal, dar foarte sensibil de celule parietale, sau de un număr crescut de celule cu o reactivitate normală sau crescută. Se poate spune însă că celulele parietale (exocri-

ne) și cele antrale (endocrine) reacționează foarte intens la diferiți stimuli la mare parte dintre bolnavii cu ulcer duodenal.

Tulburarea mecanismelor autoreglării secreției gastrice a fost de asemenea incriminată în producerea hipersecreției gastrice acide la bolnavii cu ulcer duodenal.

Inhibiția secreției gastrice acide se produce prin încetarea stimulării și este mediată de mecanisme inhibitoare nervoase și hormonale. Factorii care controlează eliberarea antrală de gastrină sînt încă puțin cunoscuți, atît în condiții normale cît și în patologie. Se știe că pH-ul scăzut al conținutului antral inhibează descărcarea de gastrină stimulată chimic, alimentar, mecanic sau pe cale reflexă (24). Același efect inhibitor asupra secreției gastrice acide se obține la om prin introducerea de acid, grăsimi sau soluții hipertone în duodenul superior.

Pe baza acestor constatări, s-a sugerat că la bolnavii cu ulcer duodenal pH-ul scăzut al conținutului antral nu ar putea inhiba eliberarea de gastrină antrală. Ar fi vorba, deci, de o dereglare a controlului prin *feedback* al secreției gastrice stimulate, urmată de instalarea unor corelații nefiziologice între gastrinemia bazală crescută sau normală și hipersecreția gastrică acidă. Acidifierea antrală la bolnavii cu ulcer duodenal ar produce în schimb o inhibiție a secreției bazale acide, fără a influența secreția stimulată. De remarcat că la bolnavii cu hipergastrinemie, secreție acidă normală sau aclorhidrie, gastrinemia scade după diminuarea postterapeutică a pH-ului antral.

Ipoteza tulburării mecanismelor autoreglării secreției gastrice a fost infirmată de alte cercetări, care au arătat că, atît la sănătoși cît și la bolnavii cu ulcer duodenal, stimularea mecanică a antrului, asociată cu un pH gastric în jur de 2, nu pare a deține la om un rol în controlul eliberării gastrinei. De altfel alți autori sugerează că ar putea fi vorba nu de mecanism gastrinic, ci mai degrabă de un reflex piloro-oxintic, demonstrat la cîine.

Studiile efectuate pe bolnavii cu ulcer duodenal înainte de gastrectomie, cărora li s-a perfuzat în antru o soluție de acid sulfuric, au arătat o inhibiție a secreției acide bazale și a celei stimulate după scăderea pH-ului antral, efectul inhibitor gastrosecretor fiind abolit prin excluderea antrului. Dealtfel, la bolnavii cu ulcer duodenal după excluderea antrului a fost destul de des observată incidența crescută a recidivelor ulceroase.

Creșterea pH-ului antral crește gastrinemia, scăderea lui o micșorează, fenomen ce demonstrează existența unui control antral al valorilor gastrinemiei serice la bolnavii cu ulcer duodenal. Creșterea gastrinemiei a mai fost demonstrată după stimulii combinați mecanici și chimici (18). Studiul are desigur o importanță mare, dar el nu s-a făcut comparativ cu un lot de subiecți normali, pentru a putea aprecia diferențele dintre ulcerul duodenal și starea normală, corelația dintre pH-ul intragastric și eliberarea antrală de gastrină.

Alți cercetători (26) au perfuzat stomacul cu un prînz alcătuit dintr-un amestec de acizi aminați și au determinat modificările gastrinemiei și secreției acide, atît la bolnavi cu ulcer duodenal cît și la martori. S-a constatat că la pH 5,5 bolnavii cu ulcer duodenal prezentau o gastrinemie ceva mai ridicată decît subiecții martori, iar scăderea pH-ului intragastric a provocat diminuarea valorilor secreției gastrice și gastrinei se-

rice, atît la lotul de bolnavi cu ulcer duodenal cît și la normali, efectul fiind mai puțin pronunțat la primii. Deci, scăderea pH-ului antral la bolnavii cu ulcer duodenal este urmată de scăderea valorilor secreției acide și a gastrinemiei, aceste valori rămînînd însă mult mai mari decît la martorii sănătoși. Aceste constatări dovedesc existența unor tulburări în autoreglarea antrală a secreției acide și eliberarea gastrinei serice la bolnavii cu ulcer duodenal, tulburări care ar putea constitui un factor important în patogenia ulcerului duodenal.

Diferitele forme moleculare ale gastrinei circulante și sursele extragastrice ale acestora, care ar putea afecta valorile gastrinemiei, creează însă dificultăți de interpretare a acestor rezultate.

Alte experimente (26) au arătat că scăderea pH-ului intragastric în zona celulelor oxintice poate inhiba producerea secreției acide, printr-un mecanism local și direct, independent de gastrină, deoarece suprimarea răspunsului secretor acid, prin acest mecanism, nu este însoțită de modificări ale gastrinemiei. Eliberarea gastrinei și inhibiția secreției acide pot fi suprimate odată cu ajungerea bolului alimentar acid în duoden, cînd se produce eliberarea secretinei, bulbogastronei, CDK-PZ și a altor enterogastrone.

Alte cercetări recente (27) au arătat prezența, la bolnavii cu ulcer duodenal, a unor deficiențe de prostaglandină E circulantă și intragastrică. Deoarece prostaglandinele constituie inhibitori locali ai secreției celulelor G și oxintice, s-au putea ca deficitul acestor substanțe să dețină un rol în patogenia ulcerului duodenal. În concluzie, autoreglarea secreției gastrice acide este legată de pH-ul intragastric, atît a celui antral și de la nivelul celulelor parietale, cît și al celui duodenal. Inhibiția secreției gastrice poate fi produsă atît prin scăderea gastrinei serice și acțiunea locală directă asupra celulelor oxintice, cît și prin intermediul unor inhibitori locali de tipul prostaglandinelor (1) sau al hormonilor duodenali.

Dereglarea mecanismelor duodenale de control și neutralizare a secreției gastrice acide

Dereglarea mecanismelor duodenale de control și neutralizare a secreției gastrice acide poate avea ca rezultat un exces de acid clorhidric, nociv pentru trofica și chiar pentru integritatea celulelor mucoasei.

Cercetări mai vechi asupra reacției chimice a conținutului duodenal au furnizat rezultate neconcludente, datorită calității sondelor și a dificultății localizării poziției lor, dar mai ales ca urmare a duratei scurte a explorării. Mai recent, cu posibilitățile tehnice adecvate, s-a precizat că în condiții bazale pH-ul bulbului duodenal este acid, iar în restul duodenului pH-ul este aproape neutru (22).

Studii detaliate privind pH-ul conținutului bulbar la bolnavii cu ulcer duodenal au demonstrat valori mult mai acide decît la martorii sănătoși, atît în stare bazală, cît și după stimulare alimentară. Alte cercetări efectuate pe un grup de bolnavi cu ulcer duodenal și cu valori normale ale secreției gastrice, au arătat însă că pH-ul intraduodenal nu diferea în mod semnificativ față de cel al unui lot de martori sănătoși, rezultate criticabile deoarece nici bolnavii cu ulcer duodenal și nici martorii nu au fost examinați endoscopic, singura modalitate de a verifica prezența unei ulcerații duodenale sau a unei mucoase gastrice sau duodenale normale. Dealtfel nici un duoden cu

morfologie şi mucoasă duodenală de aspect normal nu poate fi considerat ca un martor sigur, deoarece nu se poate exclude prezenţa unei stări preulceroase, care nu este evidenţiată endoscopic.

Se poate afirma, deci, că la bolnavii cu ulcer duodenal există mai mult acid în bulb decît la subiecţii normali, dar nu se poate afirma că aciditatea din bulb este mai mare la aceşti bolnavi. Este deosebit de important de studiat gradul şi mai ales durata expunerii mucoasei duodenale la cantităţi anormale de acid, deoarece pH-ul are o importanţă deosebită în patogenia ulceraţiei duodenale.

Excesul de acid de la nivelul bulbului a fost atribuit dereglării mecanismelor duodenale care inhibează secreţia gastrică în faza intestinală, tulburării motilităţii gastro-duodenale şi/sau tamponării insuficiente a acidităţii chimului gastric.

Tulburările fazei intestinale a secreţiei gastrice

Tulburările fazei intestinale a secreţiei gastrice ar putea realiza un exces de secreţie acidă la nivelul bulbului duodenal.

Stimularea secreţiei acidopeptice gastrice, în timpul fazei intestinale are la bază un mecanism predominant umoral, cu toate că nu a putut fi exclusă nici calea nervoasă. Dar în faza intestinală a secreţiei gastrice acţionează nu numai mecanisme stimulante ci şi inhibante.

Efectul stimulant gastrosecretor este rezultatul a două substanţe enterooxintina, care stimulează secreţia acidă şi măreşte răspunsul la stimulii exogeni de tipul gastrinei şi histaminei şi o altă substanţă, încă neidentificată chimic, care ar produce eliberarea hormonului antral. Enterooxintina s-a dovedit că nu este o gastrină antrală, nu măreşte nivelul gastrinei serice şi este intens inactivată de către ficat.

Contribuţia fazei intestinale la răspunsul gastrosecretor acid a fost studiată în primul rînd pe animale antrectomizate (25). S-a stabilit astfel că faza intestinală a secreţiei gastrice apare tîrziu, ca răspuns secretor la un prînz de probă, secreţia fiind mai redusă decît în faza cefalică sau gastrică. Contribuţia fazei intestinale a fost mai mare la animalele la care nu s-au întrerupt conexiunile vagale, fiind însoţită de creşterea gastrinemiei (9).

Efectul inhibitor al intestinului asupra secreţiei gastrice acide a reieşit din experienţele, care au demonstrat că rezecţiile largi de intestin subţire duc la alterarea mecanismelor inhibitoare gastrosecretoare („sindromul de intestin scurt"). Experienţele recente, efectuate pe animale normale, au arătat că inhibiţia intestinală continuă să persiste şi după secţionarea conexiunilor nervoase între stomac şi intestin, ceea ce dovedeşte că ea este mediată atît nervos cît şi hormonal.

S-a emis ipoteza că la bolnavii cu ulcer duodenal inhibiţia secreţiei gastrice, produsă prin infuzia de acid în duoden, ar fi mult mai redusă decît la subiecţii normali (19). Dar nici la subiecţii normali acidifierea duodenală sau instilarea în duoden a propriului suc gastric nu inhibează în mod obligatoriu secreţia gastrică acidă (19), iar răspunsul secretor la bolnavii cu ulcer duodenal poate fi inhibat ca şi la indivizii normali. Unii autori susţin că acidifierea duodenală inhibează secreţia gastrică numai prin administrarea unor cantităţi mari de suc acid în duoden.

Inhibiţia secreţiei gastrice, produsă prin introducerea acidului sau grăsimii în duoden sau în intestinul subţire, este mediată hormonal de

către secretină, colecistokinină-pancreozimină (CCK-PZ) sau glucagon. S-a presupus mai de mult că deficitul acestor inhibitori intestinali ai secreției gastrice ar putea interveni în patogenia ulcerului duodenal, dar dovezile în acest sens sînt încă puține. Astfel, s-a constatat că nivelul de secretină imunoreactivă este semnificativ mai scăzut la cei cu ulcer duodenal comparativ cu nivelul de la subiecții sănătoși, iar după acidifierea bulbului, nivelurile de secretină serică la bolnavii cu ulcer duodenal scad mai mult decît la martori. S-a presupus că este vorba de un mecanism defectuos de eliberare a secretinei, simultan producîndu-se și o eliberare insuficientă de bicarbonați, urmată de neutralizarea insuficientă a acidității bulbare. Alte cercetări însă nu au putut demonstra nici o diferență semnificativă a capacității de eliberare a secretinei endogene între bolnavii cu ulcer duodenal și martorii sănătoși.

S-au investigat la bolnavi cu ulcer duodenal și variațiile altor peptizi hormonali de origine intestinală avînd influențe inhibitoare asupra secreției gastrice, printre care: CCK-PZ, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), peptidul inhibitor gastric (GIP) și bulbogastrona. Se admite că CCK-PZ acționează competitiv asupra aceluiași sediu receptor ca și gastrina, fiind capabilă să inhibeze la anumite specii secreția gastrică acidă. Alte cercetări (6) au arătat că nivelul plasmatic al CCK-PZ, determinat radioimunologic, crește postalimentar mult mai mult la bolnavii cu ulcer duodenal decît la martori. Rolul posibil al CCK-PZ și al altor enterogastrone în controlul secreției gastrice la bolnavii cu ulcer duodenal urmează să fie stabilit mai precis de cercetările viitoare.

Alte ipoteze sugerează că inhibiția secreției gastrice implică posibilitatea participării nervilor colinergici în medierea răspunsului inhibitor, întrucît acest tip de inervație autonomă este caracterizat printr-un model similar de inhibiție a activității motorii gastrice.

În concluzie, se poate afirma că ipoteza tulburării inhibiției intestinale a mecanismelor secreției gastrice acide la bolnavii cu ulcer duodenal, bazată doar pe date experimentale privind secreția bazală și cea stimulată exogen, nu este sprijinită pe dovezi suficient de convingătoare. De altfel nu s-au demonstrat diferențe semnificative între bolnavii cu ulcer duodenal și martorii sănătoși nici în ceea ce privește răspunsul la activitatea farmacologică a mecanismelor inhibitoare duodenale, deocamdată ipotetice. De aceea se admite că alte mecanisme inhibitoare intestinale ar putea fi implicate în patogenia hipersecreției asociată ulcerului duodenal.

Tulburările motilității gastro-duodenale

Tulburările motilității gastro-duodenale, destul de frecvent întîlnite în ulcerul duodenal, constau într-o evacuare gastrică accelerată, care are drept consecințe un conținut acid crescut în bulb sau o eliminare insuficientă a acidului din bulb, ambele determinînd creșterea acidității bulbare.

— Evacuarea gastrică accelerată este prezentă la majoritatea bolnavilor cu ulcer duodenal, atît în ceea ce privește lichidele cît și alimentele mai consistente (26). Se presupune că accelerarea ritmului de evacuare a stomacului la bolnavii cu ulcer duodenal este consecința excesului duodenal de acid clorhidric, care reacționînd cu bicarbonatul, secretat de asemenea în cantități crescute, gene-

rează o mare presiune de CO_2 (28), al cărui rol în creșterea ritmului de golire gastrică este bine cunoscut (29).

Ritmul de evacuare gastrică este în relație cu capacitatea de secreție a acidului, iar bolnavii cu ulcer duodenal, care secretă mai mult acid decît normal, tind să-și evacueze stomacul mai rapid. Nu se știe încă, dacă evacuarea anormal de rapidă a conținutului gastric în bulb, precede apariția ulcerului duodenal sau este consecința acestuia.

S-au descoperit și bolnavi la care evacuarea gastrică era încetinită sau chiar inhibată, cu toată perfuzia de acid în duoden și cu toată secreția crescută de acid. În aceste cazuri era vorba de bolnavi cu stenoză pilorică, la care acidifierea bulbului provoca reacții similare cu cele de la bolnavii cu aclorhidrie.

Rezultatul evacuării gastrice excesiv de rapide este atît acidifierea mărită a conținutului alimentar, prin insuficienta sa tamponare la nivelul stomacului, cît și persistența anormală a secreției acide, chiar și după ce alimentele au ajuns în intestin. Acești factori contribuie la expunerea mucoasei bulbului la acțiunea nocivă a unor cantități anormale de acid.

Datele recente confirmă că la bolnavii cu ulcer duodenal se produce o evacuare gastrică rapidă, responsabilă de scăderea pH-ului bulbar.

— Evacuarea insuficientă a acidului din bulb la bolnavii cu ulcer duodenal este consecința unei diskinezii duodenale. În mod normal, direcția de propagare a mișcărilor bulbului și a conținutului său este spre intestinul subțire. Există însă situații, atît în condiții normale cît și patologice, în care direcția se inversează, explicînd astfel refluxul conținutului gastric și duodenal în stomac. Asemenea cazuri sînt frecvent întîlnite la bolnavii cu ulcer duodenal. Dar, pînă în prezent, nu există nici o dovadă care să demonstreze cu claritate existența unei tulburări a motilității duodenale, care să explice insuficienta evacuare a acidului din bulb la bolnavi cu ulcer duodenal. Mai mult chiar, unele cercetări dovedesc că, spre deosebire de subiecții normali, la bolnavii cu ulcer duodenal evacuarea acidului din bulb în jejun este mult mai rapidă.

Alte cercetări arată diferențe între motilitatea bulbului, pe de o parte, și regiunea postbulbară, pe de altă parte, cărora le corespund și diferențe de pH. Aceste mișcări ar împiedica refluarea conținutului duodenal alcalin în bulb sau ar favoriza staza bulbară.

Datele privind tulburarea motilității bulbare la bolnavii cu ulcer duodenal, incriminate drept cauze ale unei insuficiente evacuări de acid din bulb, sînt încă neconvingătoare (1).

Tamponarea insuficientă a acidității chimului gastric

Tamponarea insuficientă a acidității chimului gastric ar putea de asemenea să fie cauza excesului de aciditate de la nivelul bulbului duodenal. În condiții fiziologice H^+ chimului gastric sînt tamponați prompt în duodenul superior de către bicarbonații din sucul pancreatic, bilă și secrețiile duodenale. La bolnavii cu ulcer duodenal secreția de bicarbonați ar putea fi inadecvată, din cauză că mucoasa jejunală nu răspunde la stimulul acid, receptorii pentru acid sînt deficienți sau, în sfîrșit, pentru că efectorii nervoși sau hormonali nu funcționează normal.

Cercetările efectuate au demonstrat însă că bolnavii cu ulcer duodenal au o capacitate crescută de a se-

creta bicarbonați, concordantă cu creşterea secreției gastrice acide, iar acidiferea bulbului duodenal sau administrarea de secretină produc la cei cu ulcere duodenale un răspuns secretor de bicarbonați superior celui obținut la martori. La unii bolnavi cu ulcer duodenal, s-a constatat însă că introducerea de acid în duoden sau jejun nu produce un răspuns secretor de bicarbonați similar celui al martorilor, probabil din cauza existenței unor leziuni care blochează secreția de bicarbonați la stimuli acizi. Răspunsul secretor scăzut de bicarbonați este ameliorat după vagotomie.

Din aceste cercetări rezultă că la unii bolnavi cu ulcer duodenal, este posibilă existența diminuării capacității secretorii de bicarbonați dar nu s-a putut preciza dacă această tulburare secretorie este primară, familială, în care caz ar avea un rol important în patogenia bolii, sau este secundară expunerii îndelungate a mucoasei intestinului superior la acțiunea unor cantități crescute de acizi.

Factorii de apărare

Factorii de apărare ai mucoasei duodenale sînt reprezentați de structura normală a epiteliului de acoperire și de proprietățile fizico-chimice ale mucusului care acoperă suprafața mucoasei, apărînd-o de influențele nocive mecanice, termice și mai ales de aciditatea chimului gastric. Acțiunea factorilor de agresiune este contracarată de regenerarea continuă a epiteliului de acoperire al mucoasei duodenale și de volumul și calitățile mucusului intens alcalin, secretat de către glandele Brunner.

Existența ulcerației duodenale la bolnavii cu secreție gastrică acidă normală a pus problema unor defecte ale mucoasei duodenale, sau a unor anomalii ale mecanismelor care protejează mucoasa împotriva acidității. Studii destul de modeste, efectuate pe bolnavi cu ulcer duodenal, nu au adus nici o dovadă din care să reiasă o stare preulceroasă a mucoasei. Dealtfel, nu au fost efectuate încă nici studii morfologice nici funcționale la bolnavii cu risc crescut de ulcer duodenal, care să ateste existența acestor stări.

Duodenita cronică a fost considerată o stare preulceroasă, dar nu s-au efectuat studii histologice sau funcționale, care să dovedească că afecțiunea ar constitui un antecedent cronologic al ulcerației duodenale. Duodenita cronică, ca și gastrita cronică, sînt afecțiuni asociate cu tulburări ale secreției gastrice, care pot predispune la apariția ulcerațiilor gastro-duodenale. O acțiune combinată a acidului clorhidric și a sărurilor biliare pe această mucoasă lezată ar rupe mai uşor bariera duodenală.

Anomaliile mecanismelor de protecție a mucoasei duodenale și în special stratul de mucus deficitar, au fost considerate a deține un rol fundamental în producerea ulcerației duodenale. S-a considerat chiar, că bolnavii cu ulcer duodenal și grupa sanguină 0 ar putea prezenta o alterare a mucusului duodenal. Au fost de asemenea descrise anumite diferențe în compoziția chimică și fizică a mucusului gastric la subiecții normali și bolnavii cu ulcer duodenal. Dar, pînă în prezent, nu există nici o dovadă convingătoare privind rolul grupei sanguine 0 sau al mucusului duodenal modificat în producerea ulcerației duodenale; dealtfel, în ultimii ani nu s-a realizat nici un progres deosebit în ceea ce privește precizarea rolului ulcerogen al acestor factori.

Ipoteza activării enzimatice prelungite, în patogenia ulcerului gastro-duodenal

Prezentarea principalelor concepții actuale privind fiziopatologia ulcerului duodenal a demonstrat că producerea ulcerației duodenale este consecința expunerii prelungite a mucoasei bulbare la cantități crescute de secreție gastrică acidă. Nu se poate produce ulcer duodenal fără o secreție acidă crescută și continuă, prezentă atît în perioadele digestive cît și în cele interdigestive. Hipersecreția gastrică acidă este consecința creșterii masei celulelor parietale sau a responsivității exagerate a acestor celule la stimulii lor fiziologici nervoși și umorali, sau a dereglării mecanismelor inhibitoare gastrice și/sau duodenale care controlează secreția gastrică acidă. Dar la realizarea unui exces de acid în duoden contribuie, în afara hipersecreției gastrice, și tulburări în evacuarea chimului acid și tamponarea H^+ în exces.

Analiza critică a dovezilor participării acestor variate tulburări la patogenia ulcerului duodenal a arătat că există încă multe aspecte insuficient clarificate și care necesită cercetări mai aprofundate în viitor. Cît privește importanța alterării mecanismelor de apărare ale mucoasei în patogenia ulcerului duodenal, s-a menționat că cercetările existente sînt încă insuficiente pentru a se putea aprecia rolul lor.

Patogenia ulcerului duodenal va putea fi lămurită numai după cunoașterea mecanismului intracelular de producere a secreției gastrice, una din problemele încă controversate. Date recente sugerează că histamina ar fi mediatorul final al tuturor stimulilor, indiferent de natura lor (2) și că stimularea secreției acide este o funcție fiziologică a histaminei. De altfel se pare că atît gastrina cît și insulina măresc secreția acidă numai prin intermediul histaminei (Mc Intosh cit. 2). Aceste rezultate, precum și observațiile noastre privind importanța anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică în secreția acidă și activitatea ei crescută la bolnavii cu ulcer duodenal (3), par a dovedi importanța deosebită a interrelației dintre anhidraza carbonică, histamină, calciu. Pentru studiul acestor interrelații am întreprins o serie de cercetări *in vitro* și *in vivo* asupra activatorilor și inhibitorilor anhidrazei carbonice pure și a celei din hematii și din mucoasa gastrică umană.

În cadrul studiilor *in vitro*, am urmărit acțiunea histaminei și acetazolamidei asupra preparatelor de enzimă pură, de extract eritrocitar și de mucoasă gastrică umană, după tehnica enzimă-inhibitor, descrisă de Waren și Wiley (1); iar evaluarea activității anhidrazei carbonice s-a făcut după metoda electrometrică Wilbur-Andersen (4), modificată. Histamina a provocat creșterea semnificativă a activității anhidrazei carbonice pure și a celei din hematii și mucoasa gastrică. Adăugarea de acetazolamidă *in vitro*, preparatelor de anhidrază carbonică pură, din hematii și din mucoasa gastrică umană, a provocat inhibiția puternică a activității enzimei. Dar dacă enzima este supusă *in vitro* acțiunii concomitente a histaminei și acetazolamidei, se observă că histamina activează puternic enzima, iar inhibiția produsă de acetazolamidă este foarte slabă și nesemnificativă.

Studiile noastre *in vivo* au cuprins determinări ale activității anhidrazei carbonice eritrocitare înainte și

după administrarea de histamină și a activității enzimei în fragmente biopsice de mucoasă gastrică recoltate cu fibroscopul gastro-intestinal Olympus GIF D_3, de la un lot de bolnavi cu ulcer duodenal, înainte și după administrarea de histamină. Rezultatele noastre arată că și *in vivo*, la fel ca și *in vitro*, histamina poate activa direct anhidraza carbonică din hematii și din mucoasa gastrică. Observațiile noastre clinice asupra bolnavilor cu ulcer duodenal au confirmat totodată că nu este vorba de o activare enzimatică de scurtă durată, ci de una extrem de prelungită (fig. 94). Astfel, la un lot de bolnavi cu ulcer duodenal, după stimulare cu histamină, nu am mai

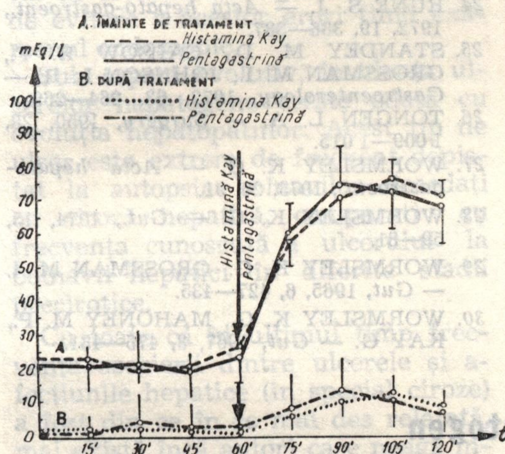


Fig. 94 — Modificările concentrației H^+ din secreția bazală și stimulată maximal cu histamină și pentagastrină după tratamentul cu acetazolamidă la bolnavi cu ulcer duodenal.

reușit să inhibăm activitatea anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică, cu toate că am administrat acetazolamidă timp de cel puțin două săptămîni. Cercetările efectuate pe alte loturi de bolnavi cu ulcer duodenal, au arătat că aceleași rezultate se obțin și prin stimulare repetată a secreției gastrice cu pentagastrină sau insulină și calciu.

Aceste constatări ne-au dus la concluzia că histamina, calciul și pentagastrina, administrate cîteva zile la rînd, activează anhidraza carbonică din mucoasa gastrică pe o durată de cel puțin două săptămîni, perioadă în care acetazolamida — inhibitor specific al anhidrazei carbonice — nu reușește să-și manifeste efectul specific.

Persistența activării enzimei la bolnavii cu ulcer duodenal evocă asemănarea cu o criză ulceroasă, dovedind în primul rînd participarea histaminei în patogenia ulcerului duodenal. Această constatare mai sugerează de asemenea că modificările fiziologice sau patologice ale nivelului histaminei sau calciului, de cauză endo- sau exogenă, ar putea influența activitatea anhidrazei carbonice din mucoasa gastrică și, corespunzător, valorile secreției acide. Prezența acestui proces de activare enzimatică prelungită ar putea aduce noi explicații privind mecanismele biologice ale hipersecreției acide gastrice la bolnavii cu ulcer duodenal și ar putea contribui la elucidarea patogeniei ulcerelor experimentale, a ulcerelor la hiperparatiroidieni, osteoartrozici, copiii cu hipercalcemie ca urmare a administrării unor cantități excesive de vitamină D_2 și de calciu, precum și apariția crizelor dureroase de ulcer consecutiv unor cure balneare, sau a expunerii la raze U.V. etc.

În continuare sînt necesare noi cercetări, efectuate de echipe multidisciplinare de cercetători, pentru rezolvarea acestor probleme fundamentale pentru elucidarea patogeniei ulcerului duodenal.

Bibliografie selectivă

1. ANDERSSON S., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1966, 51, 10—17.
2. BARON J. H. — *Clin. Gastroent.*, 1973. 2, 293—314.
3. BECKER H. D., REEDER D. D., THOMPSON J. C. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1973, 143, 238—240.
4. CARD W. L., MARX I. N. — *Clin. Sci.*, 1960, 19, 147—163.
5. COWLEY D. J., HANSHEY J., KROMAN M. G., ROYSTON C. M. S., BARON G. H. — *B. C. Gastroent.*, 1973, 5, 63.
6. DEBAS H. T., WALSH J. H., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1975, 68, 687—690.
7. DRAGSTEDT L. R. — *Arch. Surg.*, 1942. 44, 438—451.
8. GILLESPIE I. E., KAY A. W. — *Brit. med. J.*, 1961, I, 1 557—1 560.
9. GREGORY R. A., IVY A. C. — *Ouart. J. exp. Physiol.*, 1941, 31, 111—128.
10. GROSSMAN M. I., KIRSNER J. B., GILLESPIE I. E. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 14—26.
11. GROSSMAN M. I., KONTUREK S. J. — *Scand. J. Gastroenterol.*, 1974, 9, 229—302.
12. GROSSMAN M. I. — Neural and Hormonal Stimulation of Acid Secretion. In: „Handbook of Physiology" (cap. „Alimentary Canal Secretion") (sub red. *Code C. F.*), American Physiological Society, Washington, 1967, p. 835—863.
13. HINDALE J. G., ENGEL J. J., WILSON D. E. — *Prostaglandins*, 1974, 6, 459—500.
14. HUNT J. N., KAY A. W. — *Brit. med. J.*, 1954, II, 1 444—1 446.
15. JOHNSTON D. H. — *Bull. Gastro-intest. Endosc.*, 1964, 10, 11—14.
16. KONTUREK S. J., KAESS H., KWIECIEN N., RADECKI T. — *Amer. J. Physiol.*, (sub tipar).
17. LAMBERT R., MARTIN F., VAGNE M. — *Digestion*, 1968, 1, 65—77.
18. LEVIN E., KIRSNER J. B., PALMER W. L. — *Gastroenterology*, 1951, 19, 88—98.
19. Mc GUIGAN J. E., TRUDEAU W. L. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 64—66.
20. PANAITESCU GH. — Ulcerul gastric și duodenal. In: „Medicina internă" (sub red. *Bruckner I.*), vol. II, Edit. medicală, 1980, p. 31—68.
21. PUȘCAȘ I. — Inhibiția secreției gastrice acide prin acetazolamidă, Teză de doctorat, I. M. Timișoara, 1971.
22. PUȘCAȘ I. — *Med. internă (Buc.)*, 1973, 10, 1 243—1 253.
23. PUȘCAȘ I. — L'anhydrase carbonique et la sécrétion gastrique acide, V Congreso Mondial de Gastroenterologia, Ciudad de Mexico, 13—18.X.1974, p. 117.
24. RUNE S. J. — *Acta hepato-gastroent.*, 1972, 19, 386—387.
25. STANDEY M. D., CALSOW R. F., GROSSMAN M. I., JOHNSON L. R. — *Gastroenterology*, 1972, 63, 264—269.
26. TONGEN L. A. — *Surgery*, 1950, 28, 1 009—1 015.
27. WORMSLEY K. G. — *Acta hepato-gastroent.*, 1973, 20, 91.
28. WORMSLEY K. G. — *Gut.*, 1974, 15, 59—81.
29. WORMSLEY K. G., GROSSMAN M. I. — *Gut*, 1965, 6, 427—435.
30. WORMSLEY K. G., MAHONEY M. P., KAY G. — *Gut*, 1967, 8, 475—481.

Fiziopatologia ulcerului hepatogen

Termenul de ulcer hepatogen a fost folosit pentru prima dată în anul 1946 de către Jahn (12, 13), dar legătura dintre bolile de ficat și cele de stomac era presupusă încă de către Hanot (1894) și Hayem (1898). Cu toate acestea, numai creșterea incidenței ulcerului în anii de război și înmulțirea extraordinară a cazurilor de hepatită epidemică au atras atenția cercetătorilor în legătură cu această corelație. O analiză statistică efectuată în ultimii ani demonstrează că frecvența ulcerului gastric este semnificativ mai mare la bolnavii cu ciroză hepatică decît la restul populației, această frecvență crescută a ulcerului gastric depășind cu mult pe cea a ulcerului duodenal.

Cercetările efectuate de autori prestigioși, care au studiat amănunțit această asociere patologică aducînd mari contribuții la explicarea mecanismelor patogenetice legate de producerea ulcerelor hepatogene (8), au menționat o serie de factori care

îngreuiază stabilirea incidenței precise a ulcerelor la bolnavii cu afecțiuni hepatice. În acest sens, este bine cunoscut faptul că simptomatologia clinică a bolnavilor hepatici care prezintă și ulcere gastro-duodenale este atipică, lipsită de periodicitatea dureroasă mare sau mică și cu evoluția presărată de complicații, dintre care cea mai frecventă este hemoragia. Frecvența acestor hemoragii contribuie de asemenea la modificarea tabloului clinic, atît al bolii de bază cît mai ales al ulcerului.

Sub aspect radiologic, ulcerul gastric hepatogen este ușor de diagnosticat, dar în cazul ulcerelor duodenale rezultatele fals pozitive sînt destul de frecvente, singura posibilitate de evitare a acestor erori fiind examenul endoscopic.

Sub aspect evolutiv, incidența ulcerelor hepatogene crește odată cu evoluția hepatopatiilor. Acest tip de ulcer este extrem de frecvent depistat la autopsia bolnavilor decedați cu ciroză hepatică, comparativ cu frecvența cunoscută a ulcerului la bolnavii hepatici în diferite stadii precirotice.

Cu toate că în ultimul timp frecvența asocierii dintre ulcerele și afecțiunile hepatice (în special ciroze) a fost din ce în ce mai des relatată, mai există încă autori care neagă interrelația ulcer-ciroză (15).

Unul din factorii căruia i se atribuie un rol central în apariția ulcerelor la bolnavii hepatici este alcoolul, deși mare parte din autorii contemporani neagă rolul concret al alcoolului în geneza ulcerului (16). Pe de altă parte, alți autori consideră alcoolul ca o noxă bipolară (8), lezînd atît ficatul cît și stomacul.

Unii autori consideră că nu numai ciroza favorizează dezvoltarea ulcerului, dar și ulcerele gastro-duodenale ar putea favoriza dezvoltarea cirozelor, prin acțiunea unor factori distrofici și inflamatori. Asemenea ipoteze, care nu au putut fi demonstrate experimental (2), pot fi considerate greșite, marea majoritate a autorilor admițînd doar posibilitatea că hepatopatiile avansate, în special ciroza, pot să favorizeze dezvoltarea ulcerului.

Patogenia ulcerului hepatogen

O contribuție deosebită la descifrarea patogeniei ulcerului hepatogen au adus experiențele efectuate pe animale, în special pe cele antrectomizate, după intoxicația cu tetraclorură de carbon. Diferitele intervenții portale experimentale, ca de exemplu realizarea anastomozei porto-cave, transpoziția porto-cavă, precum și staza venoasă în teritoriul gastric, sugerează rolul secreției gastrice acide în declanșarea ulcerului hepatogen. Astfel, la cîinii și șobolanii la care s-au efectuat transpoziții porto-cave și la cîinii la care s-au făcut ocluzii porto-cave, s-au produs creșteri atît ale secreției bazale cît și ale celei posthistaminice (21). Realizarea unei staze venoase în teritoriul gastric (prin ligatura venei splenice, a gastricei stîngi și a gastroepiploicei drepte), a provocat de asemenea ulcer la cîini (8).

Cercetări clinice și experimentale au încercat să precizeze rolul gastrinei și al histaminei în producerea ulcerelor hepatogene.

Gastrina, al cărei rol în secreția gastrică acidă a fost destul de bine conturat în ultimul timp, se pare că nu ar interveni în producerea ulcerelor hepatogene.

Această afirmație se bazează pe următoarele argumente:

1. hiperaciditatea se menține la cîinii cu anastomoză porto-cavă după antrectomie;

2. gastrectomia totală nu influențează secreția micului stomac Heidenhain;

3. nu se observă diferențe între acțiunea gastrinei administrată intravenos sau intraportal (1);

4. bolnavii cu ciroză, la care se introduc alimente lichide direct în jejun, reacționează prin hipersecreție acidă;

5. gastrina nu se metabolizează în ficat (3).

Histamina deține însă un rol bine precizat în producerea ulcerelor hepatogene, atestat pe baza următoarelor argumente (8);

1. Eliminarea urinară crescută de histamină și metaboliți ai acesteia după un prînz de probă și creșterea histaminei la cîini cu șunt porto-cav. La cîinii normali, după prînzul de probă se produce creșterea histaminemiei atît în sîngele portal cît și în cel din peretele duodenal.

2. Creșterea degradării hepatice a histaminei este bine demonstrată, histaminmetiltransferaza fiind prima enzimă care catalizează reacția histaminei cu metionina, rezultînd methilhistamină și homocisteină. Dacă histamina este produsă în mod normal și ficatul este scos din circuit, crește mult nivelul histaminemiei în vena suprahepatică (7).

3. La șobolani se observă creșterea histaminei în mucoasa gastrică după efectuarea șuntului porto-cav (4, 6), fapt contestat de alți autori, care au marcat histamina cu ^{14}C și nu au observat o captare mai intensă de către mucoasa gastrică a animalelor cu șunt porto-cav comparativ cu animalele normale.

Dovezile împotriva rolului histaminei sînt mai puține (8) și se rezumă la constatarea că prin determinarea fluorometrică a histaminei nu s-au găsit valori mai mari la oamenii normali comparativ cu cei cu anastomoză porto-cavă. Al doilea argument constă în faptul că la cîinii cu transpoziție hepatică și mic stomac Heidenhain s-a demonstrat creșterea secreției acide chiar în condiții bazale, nestimulate prin histamină. Aceste argumente nu sînt însă convingătoare, deoarece s-a demonstrat creșterea sintezei de histamină în mucoasa acestor bolnavi.

Datele experimentale menționate arată că excluderea ficatului din circuitul porto-cav determină constant hiperaciditate. La om este totuși dificil de apreciat rolul histaminei în producerea ulcerelor hepatogene, în primul rînd pentru că majoritatea bolnavilor cu hepatopatii nu au secreție gastrică acidă crescută, ci mai degrabă normală sau scăzută. Aceasta sugerează că în ulcerele hepatogene nu este vorba de un dezechilibru între factorii de agresiune acidă și cei de rezistență a mucoasei, prin intensificarea primilor, ci mai de grabă o scădere a rezistenței mucoasei gastrice.

Secreția gastrică acidă la bolnavii cu ciroză hepatică

Unul din primii autori care au studiat secreția acidă la bolnavii cu ciroză, Ieva a găsit că 71% din bolnavii cirotici prezentau valori scăzute ale secreției acide (8). Alți autori (3) au raportat de asemenea că la majoritatea bolnavilor cu ciroză hepatică era scăzută atît secreția bazală cît și cea stimulată cu histamină, pentagastrină sau insulină (12), concomitent fiind scăzut constant și pepsinogenul. Rezultatele obținute la bolnavii cu hepatopatii cronice, care au demonstrat scăderea secreției gastrice acide, diferă radical de rezultatele experimentale care au evidențiat creșterea secreției acide la animalele cărora li s-au efectuat anastomoze porto-cave. Realizarea unei anastomoze porto-cave la bolna-

vii cu ciroză hepatică nu a produs modificări esenţiale în secreţia gastrică, menţinîndu-se valorile scăzute dinaintea intervenţiei (5). Doar la un număr redus de bolnavi s-au produs creşteri uşoare ale secreţiei bazale, fără semnificaţie statistică (17). Creşterea nesemnificativă a secreţiei bazale nu poate constitui însă un argument, pentru că ea poate fi spontan crescută sau scăzută. Se poate trage concluzia că incidenţa ulcerului la bolnavii cu ciroză operaţi, precum şi la cei neoperaţi, este aproximativ egală şi că insuficienţa hepatică cronică, cu toată aciditatea constant scăzută, reprezintă o condiţie pentru apariţia ulcerului hepatogen, în care anastomoza nu poate avea decît cel mult un rol favorizant.

Diferenţele menţionate, între modificările secreţiei gastrice acide la cirotici şi la animale cărora li s-a realizat un şunt porto-cav, se datorează faptului că rezultatele experimentale sînt obţinute în condiţiile unui ficat normal funcţional. De altfel producerea experimentală a unei insuficienţe hepatice cronice, cu afectare parenchimatoasă, duce la scăderea secreţiei gastrice acide, atît a celei bazale cît şi a celei stimulate. Dintre metodele mai frecvent folosite în producerea experimentală a insuficienţei hepatice menţionăm: ligatura arterei hepatice, iradierea masivă a ficatului, intoxicaţia cu tetraclorură de carbon sau ocluzia progresivă a venei hepatice (18).

Factorii de apărare a mucoasei gastrice la bolnavii cu ciroză hepatică

Importanţa scăderii rezistenţei mucoasei gastrice, la bolnavii cu hepatopatii cronice care prezintă şi ulcere, a fost sugerată de valorile scăzute ale acidităţii gastrice întîlnite la aceşti bolnavi. După Gheorghiu (8) incidenţa crescută a ulcerului la cirotici, în condiţiile unor valori scăzute ale acidităţii, conduce la evaluarea funcţională a rezistenţei mucoasei. Ipoteza permite elucidarea discrepanţei dintre incidenţa ulcerului şi hipoaciditate şi sprijină conceptul că ulcerul hepatogen este un ulcer distrofic, diferenţiindu-se astfel de alte ulcere. Sub aspect evolutiv se consideră că, paralel cu insuficienţa hepatică cronică, scade atît rezistenţa mucoasei cît şi capacitatea secretorie gastrică, explicînd astfel ineficienţa efectorilor în faţa stimulilor exogeni (teste funcţionale) şi endogeni (prin şunt porto-cav) la cirotici.

În geneza ulcerelor hepatogene pot fi discutaţi mai mulţi factori şi anume: modificările vasculare, staza portală, gastrita cronică şi metabolismul proteic perturbat (8).

Rolul factorului pur vascular în aceste ulcere este destul de limitat, de asemenea rolul aterosclerozei este la fel de greu de admis, deoarece existenţa iniţială a unor modificări vasculare morfofuncţionale nu pare deloc probabilă, dat fiind că sub aspectul vîrstei, apariţia cirozei precede ateroscleroza.

Rolul patogenetic al hipertensiunii portale la ciroticii decompensaţi este de asemenea contestat ca factor ulcerogenetic (8), iar anastomoza portocavă nu pare să mărească incidenţa ulcerului. Alţi autori (20) susţin că staza portală ar favoriza localizarea gastrică a ulcerului sau dezvoltarea unei gastrite.

Rolul gastritei preexistente în ulcerele hepatogene este de asemenea controversat. Este greu de susţinut o incidenţă crescută a gastritei la bolnavii cu ciroză hepatică, atît timp cît modificările histologice ale mucoasei gastrice sînt atît de frecvente şi la indivizii sănătoşi. Modificările

patologice ale mucoasei gastrice sînt mai des întîlnite la bolnavii cu hepatită acută (14, 19), iar frecvența etilismului ca factor ulcerogen la cirotici este nesemnificativă (8).

Rolul tulburărilor metabolismului proteic ca factor de reducere a rezistenței mucoasei gastrice este considerat a fi de cea mai mare importanță. Aceste tulburări ar produce scăderea rezistenței mucoasei gastrice prin: degradarea proteică anormală (13), spolierea de glicogen a ficatului (12), dar mai ales prin hipoproteinemia specifică a ciroticilor. Pe plan experimental este bine cunoscut rolul carenței nutriționale în producerea ulcerelor (10), iar la om este de asemenea bine dovedită importanța subalimentației cronice și a carențelor vitaminice în apariția ulcerelor (ulcere de foame). Nu s-a stabilit încă o corelație între starea nutrițională a bolnavilor și incidența acestor ulcere.

La om, se admite că reducerea importantă a sintezei proteice poate produce atît modificări ale celulelor mucoasei gastrice, cît și un deficit de glicoproteine din mucus (8). Rolul mucusului în producerea ulcerelor hepatogene este sugerat de faptul că nici aciditatea și nici scăderea rezistenței mucoasei gastrice nu au putut fi încă confirmate. Se presupune astfel că scăderea cu precădere a proteinelor la cirotici, ar putea constitui o cauză a scăderii cantitative și a modificării calității mucusului la bolnavii cu ciroză hepatică (9).

Pe baza cunoștințelor acumulate privind patogenia ulcerului hepatogen se pot afirma următoarele (8):

1. Majoritatea autorilor au găsit la cirotici valori scăzute ale acidității, atît a celei bazele cît și a celei stimulate cu histamină, pentagastrină sau insulină.

2. Datele clinice și cele experimentale sînt în netă discordanță, anastomoza experimentală porto-cavă, în condițiile unui ficat integru, mărește aciditatea gastrică, iar o leziune parenchimatoasă extinsă și cronică o micșorează.

3. Raportul

$$\frac{\text{acid clorhidric}+\text{pepsină}}{\text{rezistența epitelială}+\text{circulație}+\text{mucus}}$$

se modifică prin scăderea numitorului, respectiv, a factorilor de rezistență.

Rezultatele clinice și experimentale duc la concluzia că afectarea mucoasei gastrice este secundară afectării hepatice și se produce prin scăderea sintezei proteice și enzimatice. Leziunea glandelor fundice reduce secreția acidă, în timp ce afectarea celulelor mucosecretorii scade capacitatea de rezistență a mucoasei gastrice, ducînd la apariția ulcerațiilor, aceasta constituind modalitatea de producere a ulcerelor hepatogene. Intervențiile experimentale porto-cave, realizate la animale cu ficat sănătos, produc ulcere prin agresiune clorhidro-peptică, condițiile experimentale reproducînd mai mult mecanismele apariției ulcerului duodenal. Alterarea funcției hepatice reduce rezistența mucoasei gastrice, dar producerea leziunilor ține de alterarea secreției de mucus (8). Tulburările de circulație, staza venoasă și gastrita ar fi factori patogenetici secundari.

Bibliografie selectivă

1. AMURE B. O., GINSBURG M. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1964, 23, 476.
2. BAUER A. — *Gastroenterologia (Basel)*, 1953, 79, 1.
3. CLARKE J. S., HART J. C., OZERAN R. S. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, 118, 97.
4. DAVENPORT H. W. — *Gut*, 1965, 6, 513.
5. FIKRY M. E. — *J. trop. Med. Hyg.*, 1964, 67, 204.

6. FISCHER J. E., SNYDER S. H. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1 334.
7. GHEORGHIU T. — Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des hepatogenen Ulkus. Bedeutung der Sekretionsstörungen der Magen-Mukosubstanzen, Habilitationsschrift, Universität, Köln, 1972.
8. GHEORGHIU T., FROTZ H., KLIBIN H. J., HUBNER G. — Des hepatogene Ulkus. Magenschleim und Ulzerogenese, Gerhard Witzstrok, Baden-Baden-Bruxelles, 1974.
9. GREENSPAN E. M., LEHMAN R., GRAFF M. M., SCHONBACH E. — *Cancer (Philad.)*, 1951, 4, 972.
10. HOELZEL F., DA COSTA E. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1932, 29, 382.
11. IEVA J. — *Virchows Arch. path. Anat.*, 1893, 132, 490.
12. JAHN D. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1949, 74, 229.
13. KAUFMANN W. — *Dtsch. Z. Verdau — u. Stoffwechselkr.*, 1944, 5, 76.
14. KRENTZ K. — *Gastroenterologia (Basel)*, 1966, 5, 249.
15. MacDONALD R. A., MALLORY C. K. — *Amer. J. Med.*, 1958, 24, 334.
16. MacKAY I. R. — *Med. J. Aust.*, 1966, 2, 372.
17. OSTROW J. D., TIMMERMANN R. J., GRAY S. J. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 303.
18. ORLOFF M. F., WINDSOR C. W. O. — *Ann. Surg.*, 1966, 164, 69.
19. PALMER E. D. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1951, 18, 323.
20. PALMER E. D. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1957, 2, 31.
21. POPPER H. L., JEFFERSON M. C. — Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1954, 83, 67.

Fiziopatologia secreţiei gastrinei

Studiile radioimunologice introduse pe scară largă în practică în ultimul deceniu au dus la proliferarea datelor clinice privind modificările gastrinemiei în cursul diferitelor afecţiuni. În pofida acestor cercetări, rolul patogenetic al gastrinei nu a fost definit decît în cadrul sindromului Zollinger-Ellison, evaluarea rolului gastrinei într-o serie de alte afecţiuni fiind mai mult speculativă. Ca urmare, marea speranţă a gastroenterologilor de a rezolva problema patogeniei ulcerului a rămas neîndeplinită (44).

Modificările gastrinemiei întîlnite în clinică sînt predominant de tipul hipersecreţiei (hipergastrinemii), însoţite de hiper-, sau hipo-anaciditate gastrică.

Hipergastrinemii cu hiperaciditate

Sindromul Zollinger-Ellison (S.Z-E)

Asocierea tumorilor pancreatice cu hipersecreţia gastrică acidă a fost semnalată de Seiler şi Zinninger (1946) apoi de Forty şi Barret (1952), dar primii care au presupus existenţa unui factor pancreatic ulcerogen au fost Zollinger şi Ellison în anul 1955 (29, 34). Studiile ulterioare, efectuate de Gregory şi Tracy (11, 12, 13), au demonstrat că acest factor este gastrina, extrasă din ţesutul tumoral sub multiple forme moleculare, hormon ce poate reproduce toate elementele S.Z—E: hipersecreţia gastrică acidă, ulcerele gastro-duodenale severe, recidivante şi diareea profuză. Ulterior, s-au acumulat o serie de date fiziopatologice, imunologice şi histopatologice, permiţînd caracterizarea mai exactă a S.Z—E. În lumina acestor rezultate, S.Z—E se defineşte prin existenţa tumorii sau hiperplaziei celulelor endocrine secretoare de gastrină, de regulă cu sediul pancreatic (existînd însă şi alte localizări), evoluînd clinic cu hipersecreţie gastrică acidă, ulceraţii gastro-duodenale severe, atipice ca număr, localizare, dimensiuni, răspuns terapeutic, cu tendinţă exprimată la recidivare şi diaree de intensitate

variabilă, asociată sau nu cu steatoree (5, 27, 29, 34, 36). Considerat inițial ca o raritate, prin ameliorarea mijloacelor de diagnostic s-a ajuns ca în anul 1978 să fie publicate peste 2 000 de cazuri (29). Sindromul este mai frecvent la bărbați decît la femei, raportul fiind de 6 bărbați la 4 femei și a fost observat la toate grupele de vîrstă, predominînd însă între 30—40 ani. Diagnosticul S.Z—E se poate face astăzi relativ precoce, uneori chiar și în absența ulcerațiilor (27), iar terapeutica, alături de gastrectomia totală, preconizată pînă nu de mult ca tratament radical, a impus recent mijloace medicamentoase, care s-au dovedit a avea efecte utile, cel puțin în tratamentele de scurtă durată (27, 1, 34).

Sindromul Zollinger-Ellison este consecința hipersecreției de gastrină. După cum s-a menționat la capitolul „Reglarea secreției gastrice", studiile imunohistochimice au demonstrat că celulele care secretă gastrină (celulele G) sînt localizate la nivelul porțiunii medii a glandelor pilorice și antrale, numărul lor reducîndu-se progresiv în duodenul proximal și fiind rare în mucoasa jejunală (5, 42). Aria oxintină a stomacului nu conține celule endocrine secretoare de gastrină, iar prezența normală a acestor celule la nivelul pancreasului este controversată (42).

Hipergastrinemia este frecvent consecința unor tumori secretante de gastrină (gastrinoame). Dar nu toate hipergastrinemiile au origine tumorală, hiperplazia și/sau hiperfuncția celulelor G antrale pot de asemenea determina creșteri importante ale gastrinemiei (7, 28, 42), realizînd tabloul clinic al S.Z—E. De aceea, unii autori clasifică S.Z—E în: tipul I, realizat prin hiperplazia celulelor endocrine antrale, evoluînd cu hiperaciditate gastrică și hipergastrinemie și tipul II, realizat de prezența unei tumori secretante de gastrină. Diferența între aceste două tipuri este de ordin morfologic, iar diferențierea lor clinică se face cu ajutorul testelor secretorii și imunologice. Unii autori susțin că hiperplazia celulelor G antrale este o entitate rară (42), putînd reprezenta o formă particulară a ulcerului duodenal. În afară de gastrină, gastrinomul poate produce și alți hormoni, iar alte tumori endocrine pot produce și gastrină, așa cum va fi expus în subcapitolul privind relația S.Z—E cu alte afecțiuni endocrine.

Gastrinomul, de cele mai multe ori, este localizat pancreatic, mai rar duodenal sau gastric și excepțional extradigestiv (mai ales cînd apare în cadrul adenomatozei endocrine multiple). Dimensiunile tumorii sînt variabile, de la cîțiva mm la peste 20 cm diametru. În 30—50% din cazuri tumoarea este unică și se localizează la nivelul capului pancreatic; localizarea în corpul sau porțiunea caudală a glandei este mai neobișnuită. Structura histopatologică a gastrinoamelor este trabeculară sau nesistematizată, asemănătoare tumorilor carcinoide. Argirofilia nu este întotdeauna caracteristică histochimic, motiv pentru care se numesc și tumori carcinoide neargentafine. În ceea ce privește originea celulară, se admite că uneori tumoarea se dezvoltă din celulele pancreatice insulare non-beta (celulele delta) (6, 29, 35), și de regulă, exceptînd cazurile de asociere gastrinom-insulinom, nu conține insulină, fiind definită ca o tumoare insulară non-beta, iar alteori tumoarea derivă din celulele G antrale și duodenale, normal prezente la aceste niveluri. Celulele G antrale și delta pancreatice constituie două populații diferite. În privința comportamentului biologic, 2/3 din gastrinoame sînt maligne și metastazante. Metastazele, care sînt de ase-

menea secretante, interesează limfaticele regionale, splina, ficatul, peritoneul, diseminarea la distanță fiind posibilă dar rară (27).

Gastrina este produsul endocrin major al acestor tumori, alături de care s-a evidențiat în ultimul timp prezența altor secreții endocrine, datorită altor elemente celulare. Astfel, în unele cazuri s-a evidențiat prezența celulelor secretoare de somatostatină (celulele D), în 50% din cazuri există celulele producătoare de polipeptid pancreatic, celule secretoare de insulină sînt prezente în 20% din tumori, iar celulele care secretă ACTH în 33%. Mai rar, tumoarea poate conține celule secretoare de glucagon. Se consideră că în toate aceste cazuri, țesutul tumoral este constituit din celule imature, pluripotente (5).

Sindromul Zollinger-Ellison poate apare ca o entitate izolată, sau în cadrul adenomatozei endocrine multiple tip I, asociat cu alte tumori insulare sau cu hiperparatiroidismul. Caracteristica și semnificația acestor asocieri vor fi discutate ulterior.

Modificările morfopatologice ale mucoasei gastro-intestinale

Modificările morfopatologice ale mucoasei gastro-intestinale în S.Z—E se datorează hipergastrinemiei și se caracterizează prin prezența ulcerațiilor și a hiperplaziei celulelor parietale și principale. Ulcerațiile care apar în cadrul S.Z—E sînt unice sau multiple, de dimensiuni variabile, cu localizare adeseori atipică (esofagiană, postbulbară), evoluție clinică severă, tendință exprimată la perforație și hemoragie, răspuns slab terapeutic și caracter recidivant.

Hiperplazia celulelor parietale și principale se datorează efectului trofic al hipergastrinemiei, mai interesante fiind elementele parietale comparativ cu cele principale. Masa celulelor parietale crește de 6 ori față de normal și de 3 ori față de valorile de la bolnavii cu ulcer duodenal, iar limita dintre aria oxintică și cea antrală se deplasează distal. Alături de hiperplazie, pot apărea infiltrate eozinofile și polimorfonucleare, edemul mucoasei, hemoragii și eroziuni superficiale multiple care se extind asupra mucoasei duodeno-jejunale. Glandele Brunner pot prezenta modificări degenerative, cu denudarea vilozităților și se pot extinde distal de ligamentul Treitz, unde nu se găsesc în mod normal. Mucoasa duodeno-jejunală prezintă modificări inflamatorii în 30% din cazuri, uneori apărînd metaplazia gastrică a epiteliului intestinal.

Secreția de gastrină și alți hormoni gastro-intestinali

Rolul patogenetic al hipergastrinemiei în S.Z—E este bine argumentat (5, 7, 23, 27, 29, 42). Nivelul normal al gastrinemiei bazale totale (G-17+G-34) variază între 50—150 pg/ml, din care 5—10% este reprezentată de forma moleculară G-17, implicată în reglarea secreției postalimentare. Datorită producției tumorale anarhice, în S.Z—E nivelul gastrinemiei bazale crește de obicei la valori de peste 1 000 pg/zi, dar trebuie menționat că aproximativ 30—40% din bolnavii cu S.Z—E evoluează cu gastrinemia bazală între 100—500 pg/ml. Hiperplazia celulelor G antrale evoluează cu valori mai mult sau mai puțin crescute ale gastrinemiei bazale, iar 10% din bolnavii cu ulcer duodenal prezintă o gastrinemie între aceste limite. Pentru diferențierea acestor stări de S.Z—E, se folosesc testele de provocare cu secretină, calciu și glucagon.

Testul cu secretină. Secretina, administrată în doză de 3 U/kg i.v. sau în perfuzie, determină o eliberare pa-

radoxală de gastrină din țesutul tumoral (hormonul fiind în condiții normale inhibitor al eliberării de gastrină). În caz de răspuns pozitiv, gastrinemia bazală crește cu peste 100% față de valoarea inițială. Un asemenea răspuns pozitiv poate apărea însă și la bolnavii cu ulcer duodenal, de aceea unii consideră că valoarea discriminativă a testului este limitată (37, 42). Alți autori susțin însă că prin aplicarea judicioasă a testelor de secreție, în context cu datele clinice, diagnosticul gastrinomului se poate stabili în peste 90% din cazuri.

Testul cu calciu. Administrarea i.v. de calciu în doze de 12—15 mg/kg corp produce creșterea de 3—4 ori a gastrinemiei bazale, acompaniată de creșterea secreției gastrice acide, asemănătoare stimulării maximale cu histamină. Creșterea gastrinemiei bazale după stimularea cu calciu la valori de peste 400 pg/ml se consideră a fi specifică pentru gastrinom (42). mai ales dacă rezultatele hormonale sînt coroborate cu modificările secreției gastrice acide, întrucît în mod normal, calciul produce creșterea mult mai slabă a secreției gastrice acide comparativ cu stimularea maximală cu histamină sau pentagastrină (aproximativ 40% din valoarea acestora). Răspunsurile pozitive din partea bolnavilor cu ulcer duodenal sînt mai frecvente decît în cazul secretinei, motiv pentru care valoarea acestui test este contestată de unii (37, 42), dar acceptată de alții (7).

Testul cu glucagon. Administrarea i.v. a glucagonului în doză de 1 mg produce un efect similar secretinei la bolnavii cu gastrinom, utilizarea acestui test fiind limitată de aspectele descrise mai sus (suprapunerea valorilor de la bolnavii cu gastrinom și ulcer duodenal).

Testul alimentar. Se cunoaște faptul că alimentația declanșează eliberarea promptă a gastrinei (5, 7, 14, 23). În S.Z.-E eliberarea postalimentară de gastrină este nesemnificativă (42), în schimb, ea este exprimată la bolnavii cu ulcer duodenal și hiperplazia celulelor G antrale. Testul alimentar produce însă elevarea semnificativă a gastrinemiei la bolnavii cu gastrectomie parțială, avînd gastrinom confirmat în prealabil.

Valorile gastrinemiei bazale de peste 600 pg/ml sînt caracteristice S.Z-E, în aceste cazuri nemaifiind necesară efectuarea testelor de provocare (42). Forma circulantă majoră a gastrinei în S.Z-E este G-34.

Hipergastrinemia nu este specifică S.Z-E, elevări marcate ale gastrinemiei fiind prezente și la bolnavii cu anemie pernicioasă (datorită hiperplaziei celulelor G antrale și a lipsei inhibiției eliberării de gastrină prin acidul clorhidric), în gastrita atrofică, la bolnavii cu antru izolat și reținut și după vagotomie. În toate aceste cazuri caracteristică este lipsa de corelație dintre hipergastrinemie și valorile secreției gastrice acide. Din țesutul tumoral s-au izolat o serie de forme moleculare distincte, alături de forme majore (G-17 și G-34), s-au identificat big big gastrina și minigastrinele, componenta I, care, deși evidențiabile imunologic, sînt inactive biologic, necontribuind la realizarea tulburărilor caracteristice ale S.Z-E (11, 13, 44, 45).

Tratamentul de elecție al gastrinomului fiind gastrectomia totală combinată cu excizia tumorii, urmărirea postoperatorie a nivelului gastrinemiei este de o deosebită valoare clinico-evolutivă (34). Gastrectomia izolată nu produce modificarea semnificativă a gastrinemiei, literatura raportînd după această intervenție atît scăderi, cît și creșteri ale gastrinemiei (29, 34, 37). Relația între hipergastrinemie și intervenția chirurgi-

cală este însă nespecifică, deoarece hipergastrinemia a fost prezentă și după gastrectomii limitate, gastro-enteroanastomoză, rezecție gastrică cu antru izolat și reținut, ulcer peptic postoperator. Cînd se face ablația țesutului tumoral, creșterea inițială a gastrinemiei cu revenirea la nivel normal are semnificația îndepărtării totale a tumorii, în schimb, scăderea gastrinemiei după intervenție nu este echivalentă cu ablația totală a tumorii. Persistența hipergastrinemiei corespunde exciziei incomplete, iar revenirea hipergastrinemiei după un anumit interval de la intervenție denotă existența unui proces evolutiv, recidivant, cu sau fără metastaze secretante (5, 7, 34). După intervenția chirurgicală, valoarea testelor de provocare a eliberării de gastrină este limitată (34).

Secreția gastrică acidă

Hipergastrinemia persistentă în S.Z.-E produce hipersecreție gastrică acidă prin două mecanisme:

a) stimularea maximală a celulelor parietale,

b) creșterea masei celulelor parietale cu consecințele morfopatologice descrise anterior (îngroșarea mucoasei, hipertrofia pliurilor, deplasarea distală a joncțiunii antrofundice, ca rezultat al efectului trofic al gastrinei.

Bolnavii suferind de S.Z-E prezintă hipersecreție gastrică acidă bazală, atît diurnă cît și nocturnă (7, 23, 27, 29, 34). Dar nu toate cazurile de S.Z-E evoluează cu hiperaciditate (după cum nici hipergastrinemia nu este constant prezentă), iar bolnavii cu ulcer duodenal pot prezenta valori foarte crescute ale secreției acide bazale (14, 22, 23).

Volumul secretor orar la bolnavii cu S.Z-E atinge valori de 250—300 ml, iar cel nocturn, de 12 ore, 1 000—4 000 ml, ducînd în cazurile asociate cu diaree la tulburări hidro-electrolitice severe. Concentrația H^+ în eșantioanele de 15 minute ale secreției bazale depășește de regulă 100 mEq/l în 70—85% din cazuri (7, 34), asemenea valori fiind prezente doar la 9—10% din ulcerele duodenale. Corespunzător volumului și concentrației crescute, debitul clorhidric bazal este semnificativ crescut la bolnavii cu S.Z-E comparativ cu martorii normali sau cu bolnavii cu ulcer duodenal, diferiți autori raportînd valori medii orare de $33{,}7 \pm 4{,}1$ mEq (37), $28{,}2 \pm 6{,}9$ mEq (27), $43{,}9 \pm 11{,}2$ mEq (26) sau peste 15 mEq (7).

Secreția gastrică a bolnavilor cu S.Z-E se diferențiază de cea a persoanelor sănătoase și a bolnavilor cu ulcer duodenal prin răspunsul secretor postalimentar și după stimularea maximală cu histamină, pentagastrină sau insulină. Astfel, la normali și mai ales la bolnavii cu ulcer duodenal, stimularea maximală cu histamină, pentagastrină sau stimularea postalimentară crește debitul clorhidric bazal de 4—5 ori (răspunsul secretor postprandial exagerat fiind o caracteristică a ulcerului duodenal), în timp ce la bolnavii cu S.Z-E, creșterea secreției nu depășește 30—40% din valoarea bazală, ceea ce înseamnă că secreția bazală în S.Z-E se situează permanent la valori submaximale, datorită stimulării prin gastrina endogenă. Raportul dintre valoarea procentuală a debitului clorhidric bazal și cel stimulat maximal este de 15—25% în cazul ulcerului duodenal și de 60% în cazul S.Z-E (27, 7, 29).

Recent s-a descris la bolnavii cu S.Z-E un răspuns secretor postprandial paradoxal, în sensul apariției unei inhibiții postprandiale a secreției acide, ce apare în cazurile cu hipergastrinemie și hiperaciditate bazală marcată, inhibiția avînd o durată

de aproximativ două ore, după care se revine la valorile hipersecretorii preprandiale. Mecanismul acestei inhibiții este neelucidat (26). Rolul gastrinei se poate exclude, întrucît concentrația hormonului nu scade postprandial. Se presupune intervenția enterogastronelor, eliberate de alimentația lipidică, cu rol de contrabalansare a stimulării secreției acide prin hipergastrinemie. Rolul secretinei ca inhibitor endogen al gastrinei este discutabil, deoarece, pe de o parte, hiperaciditatea duodenală netamponată acționează în faza interdigestivă și nu postprandial (scăderea pH-ului duodenal sub 4,5 declanșînd eliberarea secretinei) și, pe de altă parte, la bolnavii cu S.Z-E secretina produce o eliberare paradoxală de gastrină din țesutul tumoral (16, 25), fenomen pe care se bazează de altfel testul de provocare cu secretină descris anterior.

Răspunsul secretor la calciu demonstrează o altă particularitate a secreției gastrice acide la bolnavii cu S.Z-E. Se cunoaște faptul că ionii de calciu pe cale i.v. sau perorală produc creșterea secreției gastrice acide (34), prin activarea anhidrazei carbonice din celulele parietale, direct sau prin interacțiune amplificatoare cu histamina (34). Administrarea i.v. de calciu în doză de 15 mg/kg duce la creșterea semnificativă a secreției acide și eliberează gastrina, această creștere reprezentînd valoric doar 40—50% din secreția stimulată maximal. Administrarea concomitentă de calciu și histamină în doză maximală declanșează un răspuns secretor supramaximal, atît la persoane sănătoase cît și la bolnavii cu ulcer duodenal (34). În cazul S.Z-E secreția gastrică după administrarea de calciu este aproximativ egală sau chiar depășește valoric nivelul secreției gastrice stimulate maximal (34, 37, 38, 42), sugerînd o stimulare gastrinică maximală sau submaximală preexistentă. Discriminarea S.Z-E de ulcerul duodenal, pe baza determinării secreției gastrice acide, este limitată de suprapunerea posibilă a valorilor.

Sintetizînd rezultatele studiilor secretorii, se pot stabili următoarele criterii secretorii sugestive pentru S.Z-E:

a) volum secretor nocturn peste 1 000 ml,

b) debit secretor nocturn peste 100 mEq,

c) debit clorhidric bazal peste 15 mEq/h,

d) concentrație bazală de H^+ peste 100 mEq/l,

e) raportul debit clorhidric bazal/debit clorhidric maximal peste 60%.

Aceste criterii trebuie interpretate cu precauție, deoarece sînt îndeplinite și de 6—10% din bolnavii cu ulcer duodenal (22, 27, 34), deși reproductibilitatea valorilor hipersecretorii este mai constantă în S.Z-E decît în ulcer duodenal (22). Studiul secreției gastrice nu este suficient pentru diagnosticul S.Z-E, dar pe baza criteriilor descrise, se poate face selecționarea bolnavilor suspecți de gastrinom, la care investigațiile ulterioare imunologice — mult mai costisitoare — reușesc să elucideze diagnosticul.

Hipersecreția gastrică acidă din S.Z-E poate fi înlăturată chirurgical sau medical. După gastrectomie parțială hipersecreția acidă persistă (34), iar după gastrectomie totală scade la valori normale, uneori persistînd valori asemănătoare celor găsite la bolnavii cu ulcer duodenal. După gastrectomie subtotală, valoarea orară a debitului clorhidric bazal scade în jur de 3 mEq, iar concentrația H^+ poate atinge 70 mEq/l (cit. 34). Unii autori găsesc după gastrectomie valori orare ale secreției gastrice stimulate maximal cu histamină de peste 20 mEq.

Tratamentul medicamentos modern oferă o alternativă a terapiei chirurgicale, acolo unde aceasta nu se poate efectua, mai ales avînd în vedere că doar 10—20% din bolnavii cu S.Z.-E au o leziune pancreatică operabilă (27). Blocanții receptorilor de tip H_2 (cimetidina și metiamida) produc scăderea marcată a secreției gastrice acide și chiar vindecarea temporară a ulcerelor, fără însă a rezolva boala în sine (1, 9, 19, 20). Experiența actuală este încă insuficientă pentru a stabili valoarea acestei terapii, dar ea trebuie corelată cu severitatea anatomică a gastrinomului și sensibilitatea individuală la tratament. Tratamentul cu blocanții H_2 nu afectează nivelul gastrinemiei (20, 29).

În ultimul timp s-au încercat și derivații metilați ai prostaglandinelor (16,16-dimetilprostaglandina E_2) în tratamentul hipersecreției gastrice acide la bolnavii cu S.Z-E, fiind cunoscut efectul inhibitor puternic al acestor substanțe asupra secreției gastrice bazale și stimulate alimentar; rezultatele raportează o scădere cu 85% a secreției gastrice acide bazale, fără afectarea gastrinemiei (21). Streptozocina este un citostatic folosit cu rezultate deocamdată incerte în tratamentul gastrinomului, unii autori raportînd reducerea masei tumorale, cu scăderea gastrinemiei și a hipersecreției acide (27, 29).

Secreția de pepsină

Alături de stimularea celulelor parietale, gastrina are efect și asupra celulelor principale care secretă pepsinogen, deși sensibilitatea acestora la gastrină este mai redusă decît cea a celulelor parietale (14, 23). Răspunsul secretor parietal în condiții fiziologice este excedentar față de debitul pepsinic (3). Administrarea i.v. sau în perfuzie a dozei maximale de pentagastrină declanșează răspunsul maximal clorhidric și un răspuns pepsinic submaximal, debitul bazal al enzimei triplîndu-se. Cele două piscuri (acid și pepsinic) sînt concomitente. Răspunsul pepsinic după stimularea cu pentagastrină este mai slab decît după stimularea colinergică. Secretina, inhibitor al secreției acide bazale și stimulate, crește eliberarea de pepsinogen (14). Gastrina nu acționează numai prin stimularea directă a celulelor parietale, ci și prin efectul trofic (24). Datorită sensibilității diferite și a creșterii masei celulelor parietale în S.Z-E secreția acidă este proporțional mai mare decît cea a pepsinei, astfel încît global raportul secreție acidă/secreție de pepsinogen crește. Creșterea raportului are valoare diagnostică în S.Z-E, dar suprapunerea valorilor cu ulcerul duodenal reprezintă și aici o sursă de eroare (34). Modificările diferitelor fracții ale celor două grupe de pepsinogeni (I și II) din sucul gastric și ser nu sînt încă studiate în S.Z-E.

Motilitatea gastrică

În condiții fiziologice, gastrina influențează motricitatea gastrică, crește tonusul sfincterului esofagian inferior și relaxează pilorul (5, 42). La bolnavii cu S.Z-E, evacuarea gastrică fracționată este accelerată, modificare ce se menține și după inhibiția hipersecreției acide cu metiamidă sau cimetidină (5, 7), demonstrînd că accelerarea evacuării gastrice nu se datorează hipergastrinemiei, ci unui factor umoral sau nervos încă neidentificat.

Secreția exopancreatică

Secreția de gastrină și funcția exocrină pancreatică sînt interdependente în condiții fiziologice. Studiile pe animale au demonstrat că gastrina

exo- sau endogenă produce creşterea marcată a enzimelor pancreatice şi o creştere proporţional mai modestă a electroliţilor pancreatici, aceste efecte fiind parţial controversate la om (34, 38). Modificările funcţiei pancreatice exocrine în S.Z-E sînt mai puţin studiate comparativ cu modificările secreţiei gastrice. Iniţial s-a raportat o reducere a activităţii secretoare bazale pancreatice la aceşti bolnavi, cu creşterea moderată a debitului de tripsină şi bicarbonat după stimularea cu colecistokinină şi secretină. Alte studii (8, 38) găsesc normale activitatea amilazei, tripsinei şi debitul de bicarbonat bazal şi un răspuns normal după stimularea cu secretină şi colecistokinină. Studii mai recente (38) arată însă o creştere a debitului de bicarbonat atît în secreţia bazală cît şi după stimularea cu secretină. Această creştere se realizează prin următoarele mecanisme:

a) hipersecreţia acidă duce la acidifierea marcată şi permanentă a duodenului, care reprezintă un factor de eliberare a secretinei şi colecistokininei. La bolnavii cu S.Z-E, nivelul bazal al secretinei, semnificativ crescut faţă de valorile normale, revine la valori normale după gastrectomie sau tratament cu cimetidină (16). Secretina produce o eliberare paradoxală de gastrină din ţesutul tumoral, hipergastrinemia produce hiperaciditate, cu acidifierea exagerată a bulbului şi eliberare consecutivă de secretină, astfel constituindu-se un cerc vicios;

b) gastrina are efect ecbolic direct asupra celulei acinare exocrine;

c) efectul trofic al hormonilor gastro-intestinali, demonstrat experimental prin faptul că dozele mari de pentagastrină administrate cronic duc la hipertrofia celulelor acinare, fără creşterea lor numerică, manifestată prin creşterea nivelului intracelular de ARN şi a conţinutului proteic (16, 24). Efectul trofic al secretinei este mai controversat, deoarece unele studii demonstrează un efect antitrofic al secretinei asupra pancreasului. Date recente demonstrează însă că administrarea cronică de secretină, asociată cu ceruleină, produce un efect trofic asupra pancreasului, însoţit de creşterea debitului de enzime şi bicarbonat după stimulare cu secretină şi colecistokinină (24).

Transportul de apă
şi electroliţi intestinali

Diareea, cel de al doilea simptom important al S.Z-E, după ulcer, este prezentă, după diferite statistici, în 36—81% din cazuri (2, 21, 27, 29, 37). Asocierea ulcerului cu un sindrom diareic (ce nu răspunde de obicei la tratamentul convenţional cu anticolinergice) este de mare importanţă diagnostică. În 10—15% din cazuri, diareea poate apare şi în absenţa ulcerului, pretîndu-se la confuzii cu alte etiologii (sprue, sindrom Verner-Morrison, sindrom carcinoid, cancer medular al tiroidei). Din punct de vedere clinic, diareea poate apare acut sau evoluează în perioade lungi, de activitate şi remisiune, poate fi asociată sau nu cu steatoree. Datorită abundenţei sale, diareea antrenează tulburări hidro-electrolitice severe.

Cauza diareei din S.Z-E este malabsorbţia apei şi electroliţilor la nivelul jejunului proximal. Factorul principal este scăderea pH-ului duodenal şi jejunal, astfel încît conţinutul duodeno-jejunal devine acid şi hiperosmolar, antrenînd o diaree, atît prin iritaţia directă a mucoasei, cît şi prin mecanism osmotic. Biopsiile de mucoasă duodeno-jejunală relevă atrofia vilozităţilor, cu modificări inflamatorii în 27—35% din cazuri (21), uneori înregistrîndu-se şi metaplazia gastrică a epiteliului intestinal. Hipergastrinemia prin sine inhibează

absorbția jejunală de apă, electroliți și glucoză. Prezența în masa tumorală a celulelor secretoare de polipeptid pancreatic, ca element endocrin secundar, precum și nivelul crescut al acestui hormon la o bună parte a bolnavilor cu S.Z-E, contribuie de asemenea la producerea diareei (41). Calcitonina, deseori crescută în S.Z-E inhibează și ea absorbția apei și electroliților la nivel jejunal (21). Tranzitul intestinal este accelerat în S.Z-E așa cum s-a demonstrat prin studii baritate. Reabsorbția apei la nivelul colonului nu este afectată în S.Z-E.

Debitul crescut al secreției sucului duodenal depistat la bolnavii cu S.Z-E reprezintă un mecanism adițional. Această creștere a secreției alcaline duodenale apare ca un răspuns la debitul acid excedentar și răspunsul pancreatic inadecvat la acidifierea duodenală (21). Datorită acestor doi factori (hipersecreția acidă și hipersecreția alcalină duodenală), încărcarea hidro-electrolitică jejunală crește; gradul și extinderea modificărilor morfologice ale epiteliului intestinal determină măsura în care acest volum hidro-electrolitic crescut se resoarbe prin circulația enterosistemică, sau se reflectă în severitatea clinică a sindromului diareic în S.Z-E.

Relația sindromului S.Z.-E cu alte afecțiuni endocrine

Sindromul S.Z-E poate apare izolat sau în cadrul altor sindroame endocrine.

Asocierea S.Z-E cu adenomatoza endocrină multiplă de tip I (AEM I) este de un deosebit interes patogenetic. Această afecțiune familială, transmisă autosomal dominant (33, 29, 46), include 3 entități diferite: tipul I, caracterizat prin hiperparatiroidism, tumori hipofizare și pancreatice, tipul II/A (hiperparatiroidism, carcinom tiroidian medular, feocromocitom) tipul II/B (carcinom tiroidian medular, feocromocitom și neurinoame). Depistarea și diferențierea acestor sindroame este astăzi posibilă cu ajutorul determinărilor imunohistochimice. S.Z-E se asociază numai cu tipul I. Observațiile recente au demonstrat că tumorile pancreatice reprezintă adeseori expresia AEM I, avînd o activitate mono- sau plurihormonală (gastrina, insulina, VIP, glucagon, polipeptid pancreatic). În tabelul IX sînt schematizate componentele endocrine ale AEM și tulburările fiziopatologice produse (46).

Se acceptă în general că AEM I se bazează pe un defect genetic, dar pînă în prezent nu s-a evidențiat mecanismul acestuia. Wermer propune în anul 1974 (46) concepția pleiotropismului mozaicat, după care anomalia genetică ar fi prezentă în toate celulele corpului, dar prin interacțiune cu factor(i) specific(i), organele endocrine suferă o transformare neoplazică. După Vance, tulburarea primară ar fi hipersecreția unui singur hormon, care duce la apariția celorlalte leziuni endocrine. A treia ipoteză patogenetică, aparținînd lui Pearse, presupune existența unei celule precursoare comune, de origine neuroectodermală (teoria APUD), care migrează la nivelul tractului gastrointestinal și al glandelor endocrine și care incorporează un factor tumorigen în genom. După o altă concepție recentă, tumorile AEM I derivă din celulele paraneuronale, de origine neuroectodermală, prezentînd granule de neurosecreție și sinaptice, secretînd polipeptide, amine biogene, acetilcolină, cAMP și acid gama-aminobutiric. Toate aceste concepții sînt speculative (46).

Sindromul Zollinger-Ellison apare în cadrul AEM I în 27% din cazuri. Caracteristica dominantă, prezentă în peste 80% din cazurile AEM I este

TABELUL IX

COMPONENTELE ENDOCRINE ALE AEM ŞI TULBURĂRILE FIZIOPATOLOGICE PRODUSE

Leziunea	Hormonul produs	Simptomul clinic
Tumoare sau hiperplazie hipofizară	Hormon de creştere	Acromegalie
	ACTH	Boala Cushing
	Prolactină	Asimptomatic Amenoree sau galactoree
	Nefuncţional	Hipopituitarism, tulburări de cîmp vizual, sau asimptomatic
Tumoare sau hiperplazie paratiroidiană	PTH	Hipercalcemie Litiază renală Osteită fibrochistică
Tumoare sau hiperplazie pancreatică	Gastrină	Sindrom Z—E
	Insulină	Hipoglicemie
	VIP	Sindromul WDHA
	Glucagon	Diabet zaharat
	Calcitonină	Asimptomatic
	Polipeptid pancreatic	Asimptomatic (?)

hiperparatiroidismul, în aceste cazuri S.Z-E fiind prezent în 40—60% şi fiind reprezentat morfologic prin hiperplazia sau adenomul acestor glande. O altă asociere, relativ frecventă între AEM I şi S.Z-E este coexistenţa insulinomului cu gastrinomul, prezentă în 2—6% din cazuri. Hiperinsulinismul, respectiv hipoglicemia, nu influenţează hipersecreţia gastrică acidă la aceşti bolnavi (34). Asocierea cu celelalte elemente ale AEM I (tumori pituitare, corticosuprarenaliene, tiroidiene) este mai rară. Hiperparatiroidismul apare deobicei primul pe parcursul evoluţiei şi se consideră că bolnavii suferinzi de hiperparatiroidism, cu vîrsta, pot dezvolta şi un sindrom Zollinger-Ellison (29).

Tumorile pancreatice insulare cu secreţie endocrină multiplă

Tumorile pancreatice insulare cu secreţie endocrină multiplă, care nu au caracter familial şi nu se transmit genetic, nefăcînd deci parte din AEM I, se pot asocia cu S.Z-E. Aceste cazuri sînt foarte rare (29). Pînă în prezent s-au evidenţiat tumori secretînd ACTH, hormon melanocitostimulator, glucagon, PTH, hormon antidiuretic. Mecanismul patogenetic prin care se dezvoltă aceste tumori cu secreţie endocrină multiplă nu este cunoscut. Hipergastrinemia, cu toate consecinţele ei, este obişnuită în aceste cazuri. Natura histologică a tumorilor este de cele mai multe ori carcinomatoasă (29, 34, 5).

Asocierea S.Z.-E cu nesidioblastoza

Asocierea S.Z-E cu nesidioblastoza (hiperplazia insulelor Langerhans) poate fi depistată la o parte din bolnavii cu S,Z-E. Relaţia patogenetică cu tumoarea pancreatică nu este cunoscută. Zonele de hiperplazie insulară nu conţin gastrină. Nesidioblastoza nu are o simptomatologie pro-

prie în cadrul S.Z-E, descoperirea ei fiind accidentală, cu ocazia intervenției chirurgicale (29).

Asocierea hiperparatiroidismului cu S.Z-E

Asocierea hiperparatiroidismului cu S.Z-E nu este neobișnuită. Patogenetic, hipercalcemia întreținută prin secreția excesivă de PTH constituie o verigă adițională în tulburările fiziopatologice ale S.Z-E, cunoscute fiind atît eliberarea de gastrină sub influența calciului, cît și creșterea secreției gastrice acide indusă de valorile crescute ale calcemiei (34). Clinic, asocierea hiperparatiroidismului cu ulcerul gastroduodenal trebuie întotdeauna explorată prin determinarea gastrinemiei și prin testele de provocare, în direcția coexistenței unui gastrinom. Modificările gastrinemiei și ale secreției gastrice acide după paratiroidectomie la bolnavii cu S.Z-E nu sînt încă studiate consecvent (29).

Antrul izolat și reținut

În urma operațiilor de tip Billroth II, retenția antrului reprezintă o cauză importantă a recidivei ulcerului. În aceste cazuri, hipergastrinemia este datorată faptului că eliberarea de gastrină nu mai este inhibată de HCl (înlăturîndu-se chirurgical mecanismul de *feedback* fiziologic). La acești bolnavi secretina determină scăderea gastrinemiei, iar stimularea eliberării de gastrină postalimentar și cu calciu a furnizat rezultate inconstante. În schimb, bombesina crește de 2—3 ori gastrinemia bazală și se propune ca test diferențial pentru stabilirea patogeniei ulcerului recurențial postoperator prin retenția antrului (41).

Ulcerul gastro-duodenal

Implicațiile gastrinei în patogenia ulcerului gastro-duodenal au fost studiate în mod intensiv în ultimul deceniu, determinările interesînd gastrinemia bazală și stimulată, formele moleculare, nivelul tisular al gastrinei și masa celulelor G.

Ulcerul duodenal

Ulcerul duodenal nu se însoțește de modificări semnificative ale gastrinemiei bazale, în schimb, răspunsul postalimentar este augmentat (4, 40, 41, 42). Totodată inhibiția eliberării de gastrină prin pH acid este semnificativ scăzută la bolnavii cu ulcer duodenal, sugerînd existența unei autoreglări deficitare (*feedback* alterat) (41). Timpul de înjumătățire plasmatică a diferitelor forme moleculare de gastrină nu este modificat în ulcerul duodenal.

Unele rezultate secretorii discordante (răspuns paradoxal al eliberării de gastrină prin hipoglicemie insulinică la bolnavii cu ulcer duodenal față de martorii sănătoși sau bolnavii cu ulcer gastric), au stimulat interesul pentru aprecierea masei celulelor secretoare de gastrină prin imunofluorescență. Variațiile interindividuale fiind considerabile, nu s-a reușit dovedirea creșterii masei celulelor G decît la o parte din bolnavi, aceștia prezentînd hiperplazia sau hiperfuncția celulelor G antrale (41). Corelarea rezultatelor obținute prin imunofluorescență cu determinarea conținutului antral de gastrină a arătat existența unor bolnavi cu conținut crescut antral de gastrină dar fără hiperplazie, interpretat ca hiperfuncție a celulelor G și a altor bolnavi cu hiperplazie reală.

Explicația variabilității acestor rezultate privind determinarea gastrinemiei și a conținutului gastrinic tisular rezidă și în diferențele metodologice.

Identificarea existenței unor markeri genetici (HLA, pepsinogenul I seric) și studiile privind comportamentul secreției gastrice acide și a gastrinemiei la bolnavii cu ulcer duodenal, au dus la presupunerea că ulcerul duodenal este o entitate cu heterogenitate genetică, existînd bolnavi cu hiperplazia celulelor parietale sau hiperfuncție/hiperplazia celulelor antrale, precum și cazuri în care ambele modificări sînt prezente sau absente (10, 4, 41).

Ulcerul gastric

Ulcerul gastric evoluează deobicei cu gastrinemie crescută și răspuns postprandial gastrinic crescut, ca expresie a valorilor secretorii medii mai scăzute ale acidității. Creșterea gastrinemiei se face mai ales pe seama formei G-34. Dacă ulcerul gastric este localizat la nivelul corpului gastric, debitul clorhidric este mai scăzut și răspunsul postprandial gastrinic crescut, relația dintre secreția gastrică stimulată cu pentagastrină și eliberarea postprandială de gastrină fiind inversă. Dacă ulcerul gastric se asociază cu ulcer duodenal, eliberarea postprandială de gastrină este și mai pronunțată, iar relația cu valorile secreției gastrice acide devine directă (41). Răspunsul gastrinemiei la prînzul proteic este cel mai crescut la bolnavii cu ulcer gastric, la care creșterea gastrinemiei survine la o oră de la ingestie și se prelungește două ore, atingînd valori mai mari decît cele ale martorilor sau ale bolnavilor cu ulcer duodenal (17). Administrarea intramuscular de atropină înaintea prînzului proteic crește gastrinemia în mod similar la bolnavii cu ulcer gastric și duodenal, sugerînd eliberarea gastrinei din rezerve extraantrale.

Cunoașterea implicațiilor gastrinei în fiziopatologia ulcerului gastroduodenal este marcată de numeroase lacune care vor trebui investigate în viitor.

Hipergastrinemii cu hipoaciditate

Vagotomia

Studiul eliberării de gastrină după vagotomie, la animalele de experiență și la bolnavii cu ulcer duodenal operați, oferă posibilitatea stabilirii rolului vagului și al gastrinei în fiziopatologia ulcerului duodenal. Modificările gastrinemiei sînt diferențiate în funcție de tipul operației (vagotomia selectivă și supraselectivă, vagotomia tronculară, actualmente în curs de abandonare, rezecția gastrică).

Vagotomia tronculară cu piloroplastie

Vagotomia tronculară cu piloroplastie determină creșterea semnificativă a gastrinemiei față de nivelul preoperator. Această modificare ar trebui să mărească frecvența recidivei ulcerului după acest tip de intervenție, dar în practică recidiva este cu atît mai rară cu cît vagotomia este mai completă și eliberarea gastrinei mai mare. Mecanismul prin care vagotomia tronculară produce creșterea gastrinemiei nu este pe deplin lămurit. Creșterea durabilă a pH-ului intragastric poate fi cauza eliberării de gastrină, deoarece la pH alcalin eliberarea de gastrină nu

mai poate fi inhibată. Înlăturarea fibrelor colinergice cu acțiune inhibitoare asupra eliberării de gastrină poate fi o altă cauză a creșterii gastrinemiei, mecanism sugerat și de creșterea gastrinemiei după doze mici de atropină. Eliberarea de gastrină după hipoglicemia insulinică se menține și după vagotomie, dar în acest mecanism poate fi implicată și epinefrina. Proveniența gastrinei eliberată după vagotomie tronculară ar putea fi extraantrală (duodenală, jejunală sau pancreatică). Studii mai recente demonstrează însă că răspunsul postalimentar al gastrinemiei nu diferă semnificativ înainte și după vagotomia tronculară (41).

Vagotomia selectivă și supraselectivă

Vagotomia selectivă și supraselectivă realizează denervarea zonei oxintice, cu păstrarea inervației antrului. După aceste operații gastrinemia bazală crește la fel ca la cei la care s-a practicat vagotomia tronculară. Răspunsul secretor provocat de un prînz proteic evidențiază în schimb o creștere mai marcată a gastrinemiei după vagotomia selectivă și supraselectivă (vagotomia celulei parietale), arătînd că celula G inervată eliberează mai multă gastrină decît dacă este denervată. Fibrele colinergice inhibitoare, repartizate anatomic la nivelul corpului gastric, probabil că joacă un rol în creșterea gastrinemiei după aceste intervenții.

Rezecția gastrică

Antrectomia descrește ușor nivelul gastrinemiei bazale la om, nivelurile fiind mai scăzute după anastomoza de tip Billroth II (gastrojejunostomie), decît după tipul Billroth I (gastroduodenostomie). Asocierea vagotomiei la antrectomie crește gastrinemia bazală și răspunsul gastrinic postprandial, mai ales la bolnavii cu vagotomie și antrectomie cu gastroduodenostomie (34).

Gastrita cronică și anemia pernicioasă

Instalarea lentă și progresivă a hipo- și anacidității în gastrita cronică și anemia pernicioasă duce la creșterea gastrinemiei. Creșterea gastrinemiei este mai pronunțată dacă procesul gastritic interesează corpul gastric. Rezervarea funcțională a antrului condiționează această modificare. Uneori bolnavii cu anemie pernicoasă pot prezenta un răspuns pozitiv la testul cu calciu datorită hiperplaziei celulelor G.

Carcinomul gastric

Modificările gastrinemiei la bolnavii cu carcinom gastric sînt în funcție de localizarea procesului proliferativ. Carcinomul localizat la nivelul corpului gastric evoluează cu hipo- sau anaciditate și hipergastrinemie, iar carcinomul antrului păstrează un oarecare nivel al secreției gastrice acide, dar cu gastrinemie normală (41).

Insuficiența renală cronică

Profilul sanguin al hormonilor gastro-intestinali este profund modificat în insuficiența renală cronică. Valorile gastrinei, CCK-PZ, GIP și ale glucagonului sînt semnificativ crescute față de normal la bolnavii cu IRC, gradul alterării funcționale renale fiind corelat cu modificările hormonale (17, 31), iar nivelul somatostatinei este scăzut (17). La animale nefrectomizate s-a demonstrat pre-

lungirea timpului de înjumătățire plasmatică a acestor hormoni, explicabilă prin faptul că rinichiul este principalul organ de degradare a lor. La patogenia hipergastrinemiei din IRC contribuie și prezența frecventă a hipo- sau aclorhidriei, precum și hiperparatiroidismul secundar (17, 41).

Gastrina și rezecția intestinală

Bolnavii cu rezecție intestinală largă pot prezenta hipergastrinemie bazală și postprandială (41), prin creșterea formei G-34. La majoritatea acestor bolnavi, valorile secreției gastrice acide după intervenție se situează în limite normale, la o parte însă s-au înregistrat creșteri ale secreției acide stimulate postalimentar, ce nu se corelează întotdeauna cu valorile gastrinemiei. Îndepărtarea prin procedeul operator a unui inhibitor endogen de origine jejunală (enterogastronă?) poate fi o cauză presupusă, dar nedovedită, a creșterii gastrinemiei în aceste cazuri (25).

Artrita reumatoidă poate evolua cu hipergastrinemie, în cazurile în care se asociază cu hipo- sau aclorhidrie (3—6% din cazuri). Valorile gastrinemiei pot atinge uneori pe cele întîlnite în S.Z-E sau în anemia pernicioasă. Afecțiunile înrudite patogenetic cu artrita reumatoidă (lupus eritematos diseminat, spondilita anchilopoetică) evoluează cu nivel normal al gastrinemiei.

Cirozele hepatice se însoțesc de asemenea de hipergastrinemie. Patogenetic, instalarea hipo- sau aclorhidriei și apariția, la o parte a acestor bolnavi, a insuficienței renale cronice, contribuie la producerea hipergastrinemiei, aceasta neavînd însă o semnificație fiziopatologică deosebită.

Valoarea clinică a testelor secretorii și utilizarea gastrinei în scop diagnostic

Deși structura moleculară a gastrinelor și sinteza diferitelor forme moleculare s-a rezolvat în ultimii ani (4, 40), gastrinele naturale se utilizează mai mult în cercetarea experimentală și mai puțin în clinică, datorită costului ridicat al preparatelor naturale și sintetice. În schimb, utilizarea pentagastrinei (butil-oxicarbonil-β-alanin-triptofan-metionină-asparagină-fenilalanină) s-a extins rapid în toată lumea pentru testarea secreției gastrice acide.

Tetrapeptidul C-terminal al gastrinei (triptofan-metionină-asparagină-fenilalanină) posedă toate acțiunile gastrinei naturale și de aceea se utilizează pentru efectuarea testelor secretorii, producînd un răspuns maximal asemănător pentagastrinei și histaminei. Efectele secundare ale tetragastrinei sînt minime.

Indicațiile testelor secretorii utilizînd pentagastrina și tetragastrina sînt comune celor generale ale testelor. Deși unii clinicieni minimalizează importanța lor, ele aduc informații prețioase, privind identificarea bolnavilor cu sindrom Zollinger-Ellison, diferențierea hipergastrinemiilor, evaluarea secreției gastrice acide după tratamentul medicamentos sau chirurgical al ulcerului duodenal, identificarea bolnavilor cu aclorhidrie, diferențierea ulcerului gastric benign de cel malign. Interpretarea rezultatelor testelor secretorii este foarte variabilă și deseori marcată de un caracter arbitrar. Cu toate acestea importanța testelor secretorii în cercetarea clinică și experimentală (evaluarea efectelor unor hormoni, alimente, medicamente) este considerabilă.

Bibliografie selectivă

1. BAUMAN J., ELENBAAS J., HAMBURGER S. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1980, *35*, 1, 5—12.
2. BONFILS S., RADER J. P. — The Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome with Special Reference to the Multiple Endocrine Adenomas. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. II, Grune & Stratton Co., New York, 1970, p. 332—355.
3. BRAGANZA J. M., HERMAN K., HINE P., KAY G. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1979, 289, 9—16.
4. BYRNESS D. J., YOUNG J. D., CHRISHOLM D. J., LAZARUS I. — *Brit. med. J.*, 1970, II, 626—295.
5. CHEY W. I. — Gastrointestinal Hormones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. *Gitnick G. L.*), Houghton Mifflin Co., Boston, 1979, p. 200—234.
6. DAWSON I. M. P. — The Endocrine Cells of the Gastro-Intestinal Tract and the Neoplasms which Arise from them. In: „Pathology of the Gastro-Intestinal Tract“ (sub red. *Morson B. C.*), vol. LVIII, Springer Verlag, Berlin, 1976, p. 221—259.
7. DIETSCHY J. M. — Disorders of the Gastrointestinal Tract, Grune & Stratton Co., New York, 1976, p. 88—102.
8. DREILING D. A., GREENSTEIN A. — *Med. Chir. Dig.*, 1972, 1, 1—4.
9. DYCK W P. — *Surg. Clin. North. Amer.* 1979, *59*, 5, 863—867.
10. ELLIS A., WEODROW J. C. — *Gut.*, 1979, 20, 760—762.
11. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *Lancet*, 1972, *ii*, 797—99.
12. GREGORY R. A., TRACY H. J. — The Chemistry of the Gastrin: Some Recent Advances, International Symposium on Gastrointestinal Hormones, 1974, Galveston, Texas (sub red. *Thompson J. C.*), Texas University Press.
13. GREGORY R. A., TRACY H. J. — *Gut*, 1974, 15, 683—685.
14. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: „Gastrointestinal Disease“ (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978, p. 640—660.
15. GROSSMAN M. I. — *Pract. Gastroent.*, 1979, 3, 9—13.
16. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 609—632.
17. HOLLGREN R., LANDELIUS K. E., FJELLSTROM E., LUNDQUIST H. —
18. HANSKY J., CAIN M. E. — *Lancet*, 1969, *ii*, 1 388—1 390.
19. HOTZ J. — *Z. Gastroent.*, 1980, 19, 353—364.
20. IPPOLITI A. F., ISENBERG J. I. — H_2 Receptor Antagonists in the Treatment of Peptic Ulcer. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, 1977, p. 717—759.
21. IPPOLITI A. F., ISENBERG J. I., HAGIE L. — *Gastroenterology*, 1981, 80, 55—59.
22. KIRKPATRICK P. M., HIRSCHOWITZ B. I. — *Gastroenterology*, 1980, 79, 4—10.
23. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinal Physiologie, Verlag Gerhardt Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
24. LANKISCH P. G. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 773—784.
25. MALAGELADA J. R. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *15*, *suppl.*, 59, 39—48.
26. MALAGELADA J. R. — *Gut*, 1978, 19, 284—289.
27. MARSHALL J. B., SETTLES R. H. — *Postgrad. med. J.*, 1980, *68*, 1, 39—50.
28. McGUIGAN J. E., TRUDEAU W. L. — *Gastroenterology*, 1970. 59, 139—150.
29. McGUIGAN J. E. — The Zollinger-Ellison Syndrome, In: „Gastro-Intestinal Disease“ (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), W. B. Saunders et Co.. Philadelphia, 1978, p. 860—873.
30. MODIGLIANI R., BERNIER J. J., MATUCHANSKY C., RAMBAUD J. C. — Intestinal Water and Electrolyte Transport in Man under the Effect of Exogenous Hormones of the GUT and in Patients with Endocrine Tumors of the Pancreas. In: „Progress in Gastroenterology“ (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, p. 241—285.
31. OWYANG C., MILLER L., DIMANGO E. P., BRENNAN L. A., LIANG V. W. — *Physiologist*, 1974, 17, 319.
32. PEARSE A. G. E. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1980, 9, 2, 211—222.
33. PONT A. — *West. J. Med.*, 1980, 132, 301—312.
34. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastroduodenală, Edit. medicală, București, 1978.
35. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology“ (sub red. *Gitnick G. L.*), Houghton Mifflin Co., Boston, 1979, p. 34—64.
36. SOLL A. H., WALSH J. H. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, 41, 35—53.

37. STAGE J. G., STADIL F. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, *15*, *suppl.* 63, 36—42.
38. SCHAPIRO H., ROSATO F. E., JACKSON N. J., DREILING D. A. — *Amer. J. Gastroent.*, 1979, 71, 53—60.
39. TRUDEAU W. I., McGUIGAN J. E. — *Gastroenterology*, 1970, 59, 6—12.
40. WALSH J. H. — Gastrointestinal Peptide Hormones and Other Biologically Active Peptides. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), W. B. Saunders C., Philadelphia, 1978, p. 107—147.
41. WALSH J. H., TOMKINS R. T., TAYLOR J. L., LECHAGO J., HANSKY J. — *Ann. intern. Med.*, 1979, *90*, 5, 817—828.
42. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 567—591.
43. VAY L. W. G. — Radioimmunoassay of Gastrointestinal Hormones. In: „Progress in Gastroenterology" (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, 1977, p. 153—179.
44. YALOW R. S., BERSON S. A. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 1—14.
45. YALOW R. S., STRAUS E. — Heterogeneity of Gastrin. In: „Progress in Gastroenterology" (sub red. *Glass G. B. J.*), vol. III, Grune & Stratton Co., New York, 1977, p. 179—203.
46. YAMAGUCHI K., KAMEYA T., ABE K. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1980, 9, 2, 261—284.

Fiziopatologia motricităţii gastrice

Activitatea motorie a stomacului constă din variaţii coordonate ale tonusului şi peristaltismului, reglate mai ales de factori locali şi integrate de factori sistemici vegetativi şi endocrini (a se vedea „Reglarea motricităţii gastrice") (6, 7). Tonusul gastric asigură adaptarea permanentă a volumului gastric la conţinut, iar peristaltismul realizează fragmentarea particulelor alimentare, amestecul lor cu suc gastric şi formarea chimului acid, care va fi evacuat fracţionat în duoden. (3.12). Desfăşurarea normală a activităţii motorii gastrice necesită, pe de o parte, coordonarea adecvată între tonus şi peristaltism şi, pe de altă parte, o activitate secretorie normală, deoarece, deşi tonusul şi peristaltismul nu depind direct de secreţie, totuşi mecanismele de reglare comune fac ca tulburările secretorii să altereze şi motricitatea gastrică şi invers (20).

Tonusul gastric

Tonusul gastric este rezultatul unor reflexe vago-vagale, dovadă fiind atonia gastrică ce se instalează după vagotomie. Examenele radiologice au evidenţiat mari variaţii ale tonusului gastric condiţionate constituţional, care se repercută asupra umplerii şi evacuării stomacului. *Stomacul normoton* este în poziţie verticală, cu diametrele luminale superior şi inferior aproape egale şi îngustarea lumenului în zona antrală, care este de formă conică cu vîrful la nivelul pilorului — stomacul în „cîrlig de undiţă". *Stomacul hipoton* este caracterizat prin coborîrea polului inferior, lărgirea regiunii sinusului, mărirea diferenţei de nivel faţă de pilor şi formarea unei incizuri mediogastrice. *Stomacul hiperton*, cu axul mare orientat din stînga-sus în dreapta-jos, este larg în partea superioară şi îngustat în partea inferioară, cu pilorul situat la acelaşi nivel cu polul gastric inferior — stomacul în „corn de bou". Exagerarea caracteristicelor menţionate anterior realizează atonia şi, respectiv, hipertonia gastrică. (9)

Atonia gastrică

Atonia gastrică este caracterizată prin coborîrea polului inferior, uneori chiar sub linia care uneşte

crestele iliace, sinus foarte lărgit și o mare diferență de nivel față de pilor. Pe baza modului de instalare se diferențiază atonie gastrică acută și cronică, forma acută fiind consecința vagotomiei, sau se instalează ca o complicație postagresivă, iar forma cronică are o etiopatogenie complexă încă insuficient precizată.

Vagotomia

Vagotomia tronculară provoacă cele mai grave consecințe, diminuînd motricitatea și tonusul gastric, uneori instalîndu-se o adevărată gastroplegie în primele zile postoperator, de aceea impune asocierea unei intervenții de drenaj gastric (gastroenteroanastomoză sau piloroplastie). Vagotomiile selective și supraselective nu sînt grevate de asemenea tulburări de tonus gastric, dar suprimă relaxarea receptivă fundică și de aceea provoacă accelerarea evacuării gastrice, urmată de diaree sau chiar de manifestări ale sindromului dumping.

Dilatația gastrică acută

Dilatația gastrică acută este o complicație a intervențiilor chirurgicale, uneori chiar a unor intervenții minore (cateterism uretral), dar se mai produce și după traumatisme abdominale, fracturi vertebrale, aplicare de corsete gipsate etc., precum și după mese copioase, mai ales dacă s-au ingerat și mari cantități de lichide reci. Ca factori favorizanți ai acestei grave complicații sînt menționate stările de denutriție postinfecțioasă (febră tifoidă, scarlatină etc.), leziuni ale SNC (mielite de compresiune, poliomielita etc.). Manifestările clinice ale dilatației gastrice, care se agravează rapid, constau din: senzație puternică de distensie epigastrică, vărsături abundente, la început lichide de stază, apoi vărsături bilioase și mai tîrziu fecaloide, stare de colaps prin pierderile importante hidro-electrolitice. Dilatația gastrică acută este consecința unei paralizii acute a tonusului gastric cu gastroplegie, însoțită de hipersecreție, care poate ajunge pînă la 40 l pe zi. Pierderile imense hidro-electrolitice determină diminuări corespunzătoare ale volumului lichidelor extracelulare și ale volemiei, deshidratare hipotonă, hiponatremie, hipokaliemie, alcaloză, colaps vascular etc. Mecanismul patogenetic al dilatației gastrice acute nu este cunoscut, dar pe baza rapidității evoluției și a condițiilor de instalare (obișnuit după diferite agresiuni), s-a sugerat intervenția unor mecanisme neuroflexe, care determină inhibiția tonusului gastric pe calea inervației vegetative. De altfel experimental s-a putut produce un sindrom asemănător prin excitarea nervilor simpatici ai stomacului. Hipopotasemia și alcaloza metabolică, instalate ca urmare a vărsăturilor, intervin ca factori agravanți, diminuînd și mai mult tonusul musculaturii gastrice.

Atonia gastrică cronică

Atonia gastrică cronică, uneori de cauză constituțională, de cele mai multe ori dobîndită, poate fi consecința unor excese alimentare cronice, a unor gastrite, a unor carențe alimentare complexe, sau a unor tulburări nervoase (emoții, nevroze, psihoze), surmenaj fizic sau intelectual etc. (9).

Spasmul

Spasmul întregului stomac, sau doar al unor porțiuni gastrice, este consecința leziunilor SNC, a bolilor pancreatice sau a litiazei biliare, iar spasmul localizat, care realizează as-

pectul de stomat în „clepsidră", însoțește ulcerul gastric și dispare odată cu vindecarea acestuia. Contracții spastice de-a lungul marii curburi au fost observate și la pacienții cu tulburări emoționale și la cei care prezintă regurgitații. Spasmul piloric, rareori observat la adulți, este consecința unor leziuni iritative în regiunea pilorică, fie în duoden, fie în zona antropilorică (17).

Peristaltismul gastric

Peristaltismul gastric, împreună cu funcționalitatea normală a pilorului, asigură evacuarea fiziologică a conținutului gastric, iar dereglarea activității acestor structuri, observată în majoritatea afecțiunilor gastrice și în unele afecțiuni extragastrice, are ca urmare instalarea unor tulburări ale evacuării gastrice.

Întîrzierea evacuării gastrice

Întîrzierea evacuării gastrice cu stază consecutivă, cea mai frecventă tulburare a motricității gastrice, poate fi consecința unei disfuncții a tonusului și peristaltismului gastric, sau a unui obstacol funcțional sau anatomic la nivelul pilorului (16).

Actualmente cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor motorii gastrice este vagotomia chirurgicală. Toate tipurile de vagotomie afectează motilitatea gastrică. La animalele vagotomizate, dacă operația nu este completată cu antrectomie (18) sau piloroplastie se produce încetinirea evacuării lichidelor, iar la om vagotomia tronculară alungește timpul de evacuare totală a stomacului, dacă nu i se asociază o operație de drenaj (2). Vagotomia supraselectivă, menținînd inervația antrală, obișnuit nu afectează semnificativ evacuarea gastrică (11, 13). În schimb, vagotomiile (tronculară, selectivă, supraselectivă) accelerează evacuarea lichidelor, probabil prin tulburarea relaxării receptive a corpului gastric, tulburare care deține un rol important în apariția diareei ce complică frecvent vagotomia tronculară și mai rar pe cea supraselectivă (2, 11).

Diverse afecțiuni provoacă de asemenea întîrzierea evacuării stomacului, care poate fi tranzitorie sau durabilă și se produce prin mecanisme încă insuficient lămurite. Astfel, durerea intensă (colica renală sau biliară), intervențiile chirurgicale sau traumatismele abdominale, leziunile inflamatorii (pancreatita, apendicita, ulcerul subfrenic, peritonitele) produc tulburări ale evacuării gastrice, care se rezolvă odată cu afecțiunea cauzală. Aceeași tulburare poate surveni și consecutiv administrării unor medicamente (ganglioplegice, morfină, atropină sau alte anticolinergice). Tulburările hidro-electrolitice din diabet, afecțiuni hepatice, insuficiența renală cronică, boli ale sistemului nervos central (tumori cerebrale, poliomielită, tabes) determină tulburări persistente ale evacuării gastrice. Studii manometrice, efectuate la bolnavi cu gastrite cronice confirmate histologic, au demonstrat scăderea motilității antrale cu întîrzierea evacuării gastrice. Concentrația circulantă a gastrinei a fost crescută, dar nu s-a putut stabili nici o corelație între nivelul gastrinemiei și intensitatea disfuncției motorii. Tulburări în evacuarea stomacului au fost evidențiate și la bolnavii cu cancer gastric în absența obstrucției pilorice (2.10). Deși refluxul duodeno-gastric este important, încercările de a corela dezorganizarea activității motorii antrale cu prezența acizilor biliari și a lizolecitinei în stomac au rămas neconcludente (10).

Disfuncții motorii gastrice sînt prezente în diversele localizări ale ulcerului gastric. La bolnavii cu ulcer localizat la nivelul corpului gastric (ulcer de tip I după Johnson) (a se vedea Etiopatogenia ulcerului gastric"), s-a evidențiat întîrzierea evacuării gastrice a solidelor, în timp ce lichidele se evacuează normal, iar ulcerele localizate antral interferează fizic cu activitatea motorie a acestei zone (15). Tulburările motilității gastrice cu stază consecutivă au fost considerate de mulți autori că ar deține un rol important, alături de tulburările secretorii și refluxul duodeno-gastric, în apariția ulcerului gastric și în prelungirea evoluției sale (1).

Obstrucția mecanică a pilorului poate de asemenea să provoace dificultăți în evacuarea stomacului. În perioada neonatală obstrucția pilorică este consecința hipertrofiei stratului circular al musculaturii regiunii pilorice și a îngroșării fibroase a submucoasei — *stenoza hipertrofică a sugarului.* Afecțiunea se manifestă prin vărsături în jet după alimentare, tulburări hidro-electrolitice și denutriție rapidă. Cauza hipertrofiei este încă neprecizată, s-a sugerat că ar fi un răspuns compensator la o disfuncție a musculaturii antrale (16). La adult, *stenoza pilorică* este consecința ulcerului gastric sau duodenal, a cancerului gastric, a cicatrizării leziunilor provocate de substanțe caustice, a aderențelor extrinseci, a neoplasmelor infiltrative (mai ales de pancreas), a leziunilor inflamatorii și s-a descris și o formă de hipertrofie pilorică idiopatică (8). În faza de luptă, stomacul tonic și cu musculatura hipertrofiată izbutește prin contracții mai puternice (resimțite sub formă de crampe epigastrice la 4—5 ore după mese) să evacueze mai lent și incomplet conținutul (radiologic se găsește întotdeauna lichid de stază). Durerile adesea sînt calmate prin vărsături abundente, constituite din lichide de hipersecreție, uneori conținînd și alimente ingerate la prînzul precedent. Aceste vărsături produc deshidratare, hipokaliemie, alcaloză metabolică, hiperazotemie. În faza de atonie stomacul este dilatat și nu se mai contractă, radiologic apare ca o pungă imensă, atonă, plină cu lichid și reziduuri alimentare, durerile sînt alternante, vărsături se produc la 2—3 zile și sînt fetide, tulburările hidro-electrolitice sînt grave (8).

Accelerarea evacuării gastrice

Accelerarea evacuării gastrice este mai rară, de obicei fiind consecința intervențiilor chirurgicale gastrice: rezecții gastrice sau operații de evacuare (piloroplastia). Gastrectomia parțială, modificînd anatomia funcțională a stomacului prin îndepărtarea zonei antropilorice, alterează evacuarea gastrică, indiferent de modul de restabilire a continuității tractului digestiv. Accelerarea evacuării este prezentă pentru toate alimentele, chiar și pentru acelea care în mod normal inhibează evacuarea gastrică pe calea reflexelor entero-gastrice, deoarece lipsa secreției acide și deconectarea bulbului duodenal din circuitul alimentar scot din funcție principalele mecanisme prin care este inhibată evacuarea gastrică. Diferențele privind viteza și fracția evacuată după reconstrucțiile de tip Bilroth I sau II sînt minore (2). Evacuarea rapidă a alimentelor deține un rol central în patogenia complicațiilor postgastrectomiei: sindromul postprandial precoce, intoleranța la lactoză etc. (a se vedea „Fiziopatologia stomacului operat"). Secționările nervoase simple (vagotomia supraselectivă fără drenaj) pot de asemenea tulbura

evacuarea gastrică, accelerînd faza precoce a procesului, din cauza imposibilității relaxării receptive (2, 11).

Unele afecțiuni digestive accelerează evacuarea stomacului prin lipsa stimulării mecanismelor inhibitoare duodenale. Astfel, în insuficiența pancreatică deficitul de amilaze face ca amidonul să nu poată fi scindat în produși care exercită o presiune osmotică crescută și, ca urmare, stimularea osmoreceptorilor duodenali va fi deficitară (2). Printr-un mecanism similar acționează și deficitul de lipază, care are ca urmare scindarea insuficientă a trigliceridelor și, deci, o stimulare redusă a receptorilor lipidosensibili duodenali cu efect inhibitor asupra evacuării gastrice. Accelerarea evacuării stomacului este prezentă și la bolnavii cu insuficiență lactazică, din cauza deficitului scindării lactozei în glucoză, și galactoză, substanțe osmotic active (2).

În ulcerul duodenal cercetările cu metoda diluției markerilor, cu metode radiologice și izotopice (2, 14) au demonstrat că evacuarea gastrică este mai rapidă, tulburare mai netă la hipersecretori. Dat fiind că la normali, încărcarea acidă a bulbului duodenal stimulează receptorii acidosensibili (2, 5), declanșînd un reflex adrenergic, care printr-un mecanism de *feedback* inhibează atît secreția acidă cît și motilitatea gastrică, lipsa inhibării evacuării gastrice la bolnavii cu ulcer duodenal și hipersecreție acidă apare ca o tulburare caracteristică a acestei afecțiuni (14, 19). Încărcarea acidă puternică a regiunii bulbului duodenal se consideră că ar avea un rol important în patogenia ulcerului duodenal (a se vedea „Etiopatogenia ulcerului duodenal").

Evacuarea gastrică este accelerată și la bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison, tulburare care persistă și după blocarea secreției acide prin metiamidă (4). Deoarece administrarea pentagastrinei în doze maximale declanșează hipersecreție acidă, dar nu modifică timpul de evacuare gastrică nici la martori sănătoși și nici la bolnavi cu S.Z.—E., accelerarea evacuării gastrice la cei cu tumori hipersecretante de gastrină nu este consecința nici a hipersecreției acide și nici a hipergastrinemiei (4).

Refluxul duodeno-piloric

Refluxul duodeno-piloric este consecința incompetenței sfincterului piloric, a cărui funcție principală fiziologică este tocmai aceea de a împiedica fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac. Existența refluxului duodenal a fost considerată a deține un rol important în patogenia gastritelor cronice și a ulcerului gastric (a se vedea capitolele respective de fiziopatologie), la acești bolnavi fiind evidențiată prin tubaj prezența conținutului biliar în stomac în perioada postprandială sau în secreția nocturnă. Fluxul retrograd al conținutului duodenal în stomac are loc la cei cu ulcer gastric atunci cînd se produce o contracție duodenală nesincronizată cu o contracție antrală, sau cînd există contracții duodenale rapide. În ulcerul gastric insuficiența pilorică, persistentă și în perioadele neevolutive ale ulcerului, este pusă în evidență prin lipsa răspunsului contractil piloric după acidierea bulbului duodenal sau injectarea de secretină și CCK, metode care la normali produc contracția puternică a sfincterului piloric. Dintre componenții conținutului duodenal se admite că un rol patogenetic important au sărurile biliare, agenți capabili de a

rupe bariera mucoasei gastrice, dar și lizolecitina și enzimele pancreatice (a se vedea „Bariera mucoasei gastrice").

Farmacologia motricității gastrice

Din datele menționate anterior reiese atît frecvența, cît mai ales importanța patogenetică a tulburărilor motricității gastrice în diferite afecțiuni digestive și mai ales în ulcerul peptic gastro-duodenal. Din nefericire, în raționamentul clinico-terapeutic nu s-au încetățenit încă cunoștințe privind prezența și importanța acestor tulburări, ce ar permite o abordare terapeutică mai complexă și eventual mai eficientă a acestor afecțiuni. Tratamentul ulcerului gastric și duodenal, exceptînd anticolinergicele, se rezumă la reducerea agresiunii clorhidro-peptice fără a se adresa tulburărilor de motilitate. Foarte pe scurt, vom descrie care sînt — sau nu sînt — efectele principalelor medicamente utilizate în terapeutică asupra motilității gastrice.

a) *Anticolinergicele* se utilizează în tratamentul ulcerului gastro-duodenal pentru reducerea secreției gastrice acide prin suprimarea controlului vagal; investigațiile recente au evidențiat că secreția bazală scade cu 40—50%, iar cea stimulată cu 30—40% (21). Alături de acest efect, anticolinergicele scad semnificativ rata evacuării gastrice, efect care, după unii autori, este preponderent față de cel secretor (18). Acest ultim efect ar prelungi timpul de contact al antiacidelor cu efect local, deși nu s-a reușit demonstrarea clară a unei astfel de potențări (21). Răspunsul individual la anticolinergice este foarte variabil, depinzînd de rata absorbției preparatului utilizat. Tendința la hiposecreție în ulcerul gastric, coexistentă cu întîrzierea evacuării gastrice, confirmată cel puțin la o parte din bolnavi, indică o utilizare limitată a anticolinergicelor în această boală; în schimb, indicația lor este plenară în ulcerul duodenal, unde s-a demonstrat existența accelerării evacuării gastrice (14, 15, 21).

b) *Inhibitorii receptorilor de tip H_2* (cimetidina, metiamida) utilizați pe scară largă în terapia ulcerului gastro-duodenal, nu influențează motilitatea gastrică la bolnavii cu ulcer duodenal (5, 18).

c) *Metoclopramida,* doperidonul și bromopridul cresc peristaltismul gastric și accelerează evacuarea gastrică, fiind deci indicate în afecțiunile care evoluează cu încetinirea evacuării gastrice.

Bibliografie selectivă

1. BLUM A. L., PETER R., KREIS G. J. — *Acta hepato-gastroent.*, 1975, 22, 47—54.
2. COOKE A. R., CHRISTENSEN J. — Motor Functions of the Stomach, In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), ed. a II-a, W. B. Saunders Comp., 1978, p. 629—640.
3. DAVENPORT H. W. — Physiology of Digestive Tract, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1977.
4. DUBOIS A., EERDEWEGH P. V., GARDNER J. D. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 255—263.
5. GALMICHE J. P., MIGNON N., BONFILS S. — La motricité digestive, Encyclopedie Médico-Chirurgicale, 1978, 9 000, *A*/10, 1—14.
6. GROSSMAN M. I., BRAZIER M. A. B., LECHAGO J. — Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System, Academic Press, Inc., New York, 1981.
7. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 609—632.
8. HARDOUIN J. P. — Sténose du pylore. In: „Pathologie médicale" (sub red.

Péquiqnot H.), Edit. Mason, Paris, 1975, p. 1 085—1 086.
9. HENNING N., BERG G. — Digestia şi resorbţia. In: „Fiziopatologia specială" (sub red. *Heilmeyer L.*), Edit. medicală, Bucureşti, 1968, ediţia a XI-a, p. 505—510.
10. HUMMEL S., BERGMANN M. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1979, *32*, 24, 1 110—1 112.
11. JORDAN P. H. — *Ann. Surgery*, 1976, *184*, 6, 659—671.
12. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Verlag Gerhardt Witzstrock, Baden-Baden, 1976.
13. LAVIGNE M. E., WILEY Z. D., MARTIN P. şi colab. — *Amer. J. Surg.* 1979, 138, 644—651.
14. MALAGELADA J. R., LARACH J. R. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, *supll.* 63, 115—131.
15. MILLER L. J., MALAGELADA J. R., LONGSTRETH G. F., LIANG V. W. G. — *Dig. Dis. Sci.*, 1980, *25*, 11, 857—864.
16. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions Villeurbanne, 1976.
17. MIR S. S., TELFORD G. L., MASON R., ORMSBEE H. S. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 1 443—1 448.
18. ROZE C. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1980, 4, 600—615.
19. SAMLOFF M. I. — The Stomach. In: „Current Gastroenterology and Hepatology" (sub red. *Gitnick G. L.*), Houghton-Mifflin, Boston, 1979, p. 34—64.
20. TEODORESCU EXARCU I. (sub red.) — Fiziopatologie specială. Litografia I.M.F. Bucureşti, 1981, p. 100—105.
21. WALAN A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, *114*, *suppl.* 55, 84—95.

Vărsăturile

Vărsătura, unul dintre cele mai frecvente simptome în patologia clinică, este caracterizată prin evacuarea forţată a conţinutului gastrointestinal pe cale bucală, ca urmare a unor tulburări motorii, metabolice, nervoase sau obstructive la diferite niveluri ale tractului digestiv sau al altor organe, a administrării unor medicamente, a unor substanţe toxice sau a unor stări fiziologice (sarcina) (tabelul X). Deşi condiţiile etiologice care pot produce vărsături sînt multiple, răspunsul emetic este declanşat prin reflexe ce se centralizează în trunchiul cerebral, actul vărsăturii fiind un fenomen somato-visceral integrat (2, 4, 6). În măsura în care prin vărsătură se elimină substanţe nocive organismului, actul emetic poate fi considerat ca un mecanism de apărare (1, 4).

Mecanismele vărsăturilor

Vărsătura include un complex secvenţial de fenomene neuromusculare care pot fi reproduse experimental. La animale, stimularea electrică a regiunii bulbare dorso-laterale induce vărsătura, iar distrugerea acestei regiuni face ca animalul să devină refractar la stimulii emetici, experiment care duce la concluzia că centrul de coordonare al vărsăturilor se află în bulb.

Centrul bulbar al vomei se află în porţiunea latero-dorsală a bulbului în formaţiunea reticulată, în vecinătatea centrilor respiratori, vasomotori, salivari şi ai defecaţiei, nuclei cu care realizează conexiuni neuronale. Stimularea centrului bulbar se produce uneori prin creşterea presiunii intracraniene, traumatisme craniene, tumori cerebrale, meningite (1, 4). Vărsăturile produse prin iritarea directă a centrului bulbar nu sînt precedate de greţuri, iar participarea muşchilor voluntari este modestă („vărsături în jet"). Majoritatea vărsăturilor sînt produse reflex prin impulsuri declanşate de la nivelul unor diferite zone receptoare, de unde stimulii ajung pe căi aferente la centrul bulbar al vomei.

TABELUL X

CLASIFICAREA VĂRSĂTURILOR
(REPRODUS DUPĂ ŞUŢEANU ŞT., 1978)

1. Afecţiuni psihice
   — anorexia nervoasă
   — nevrozele anxioase şi depresive
2. Afecţiuni neurologice
   — tumorile cerebrale
   — meningite
   — hidrocefalia
   — hemoragia cerebrală şi meningee
   — traumatismele cranio-cerebrale
3. Afecţiuni vestibulare
   — sindromul Menière
   — otitele medii şi interne
4. Afecţiuni cardiovasculare
   — infarctul miocardic acut
   — insuficienţa cardiacă congestivă
   — encefalopatia hipertensivă
   — insuficienţa circulatorie mezenterică
5. Afecţiuni gastro-intestinale
   5.1. Acute
   — apendicita acută
   — colecistita acută
   — ulcerul perforat
   — pancreatita acută
   — ocluzia intestinală
   5.2. Cronice
   — ulcerul gastro-duodenal
   — cancerul gastric
   — gastritele cronice
   — insuficienţa evacuatorie gastrică+stenoza pilorică
   — litiaza biliară
   — pancreatita cronică
6. Tulburări metabolice
   — acidocetoza diabetică
   — insuficienţa corticosuprarenală
   — hipertiroidism
   — hiperparatiroidism
7. Insuficienţa renală cronică în stadiu uremic
8. Vărsături febrile
   — infecţii bacteriene şi virale (pneumonii, hepatita virală etc.)
9. Sarcina
10. Kinetozele
11. Medicamente
12. Intoxicaţii

Impulsurile emetice, în funcţie de zona de unde sînt declanşate, au trei origini (1):

1. Impulsuri de la zona chemoceptoare din vecinătatea centrului vomei, situată la nivelul planşeului ventriculului IV (aria postrema sau zona de declanşare chemoceptoare — Chemoreceptive Trigger Zone — CTZ). CTZ este stimulată direct de către substanţe emetizante prezente în sînge sau în LCR, iar distrugerea ei aboleşte răspunsul emetic central (2). Receptorii acestei zone sînt stimulaţi prin dezechilibre metabolice endogene (insuficienţa renală cronică cu uremie, acidoza diabetică), substanţe toxice exogene şi unele medicamente (apomorfina, ipeca, picrotoxina, digitala, citostaticele), unele din aceste substanţe acţionînd şi asupra receptorilor gastrici (2). Tot acest centru mediază şi vărsăturile din cadrul kinetozelor (4).

CTZ este considerată ca o staţie aferentă conectată cu centrul bulbar, deoarece stimularea ei produce voma numai dacă acest centru este intact.

2. Impulsuri de la nivelul receptorilor din organele interne (tractul gastro-intestinal şi glandele anexe, arborele biliar, cordul, rinichii şi ureterele, organele genitale, peritoneul), a căror iritare mecanică sau chimică poate declanşa vărsătura. Experimental acest mecanism poate fi reprodus prin administrarea de sulfat de cupru (1, 4), care administrat oral, are puternică acţiune emetizantă. Denervarea stomacului face animalul refractar la efectul sulfatului de cupru, dar după absorbţie este declanşată vărsătura prin mecanism central, substanţa stimulînd zona chemoreceptoare (2). Administrarea sulfatului de cupru intravenos declanşează vărsătură tot prin mecanism central ce trece prin CTZ, deşi ablaţia acestei zone face ca animalul de experienţă să nu răspundă la apomorfină, păstrează însă sensibilitatea centrului bulbar la sulfat de cupru. Locul de acţiune a sulfatului de cupru este deci triplu (receptori periferici, centrul bulbar şi CTZ).

3. Impulsuri de la structurile nervoase suprabulbare (lobul central frontal, diencefalul etc.), care me-

diază acțiunea unor stimuli psihogeni (emoții, dureri, discuții despre subiecte neplăcute etc.), imagini dizgrațioase, vederea sîngelui, mirosuri dezagreabile, impulsuri labirintice (rău de mare, de avion etc.), ajungînd la bulb prin căile specifice ce leagă centrii superiori și polul central al analizatorilor optic, acustic, olfactiv și vestibular de centrul bulbar al vomei (1, 4).

Căile aferente pornesc de la nivelul centrilor nervoși superiori, aria postrema și receptorii periferici localizați în organe. Identitatea structurală a acestor receptori și localizarea lor exactă sînt necunoscute, dar distensia unor organe cavitare (pilor, duoden, intestin subțire, colon, arborele biliar) sau iritarea lor chimică (cu sulfat de cupru) duce la apariția vărsăturii (4), iar denervarea organelor, întrerupînd calea aferentă, blochează vărsăturile periferice. Se postulează și existența de aferențe corticobulbare, încă neidentificate morfologic, care mediază impulsurile senzoriale (miros, gust, imagini, trăiri afective), jucînd un rol probabil în medierea vărsăturilor psihogene (4).

Căile eferente sînt somato-viscerale, fiind reprezentate în special de nervii frenici (diafragm), nervii spinali (intercostali și musculatura abdominală), nervii cranieni (musculatura faringelui, vălului palatin etc.), nervii pneumogastrici (faringe, laringe, esofag, cardia, stomac etc.) și nervii simpatici. Contracțiile musculaturii striate respiratorii și abdominale sînt mediate de nervii somatici spinali (4).

Caracterele clinice ale vărsăturilor

Vărsătura se compune din 3 fenomene, contemporane sau succesive: greața, contracturile spasmodice și expulzia, primele două fenomene fiind preparatorii pentru eliminarea conținutului gastro-intestinal. În clinică aceste 3 fenomene pot apare în succesiunea amintită, intervalul dintre ele fiind variabil, dar există și vărsături în care lipsește greața, precum și greață — cu sau fără contracturi spasmodice — neurmată de vărsături. Greața poate persista și după încetarea vărsăturilor.

a) *Greața* este o senzație specific umană fără o definiție precisă, termenul avînd dimensiune fiziopatologică, psihologică și chiar literară. Deși există o serie de procedee de provocare (stimulare labirintică, dureri, amintiri neplăcute, evocări sexuale etc.), mecanismele neuropsihice prin care se generează această senzație dezagreabilă rămîn necunoscute. Greața se asociază frecvent cu hipersalivație, lăcrimare și alte fenomene vegetative (amețeli, transpirații, paloare, midriază, tahicardie, respirații ample, rapide și neregulate). În timpul grețurilor, peristaltismul gastric se reduce, iar tonusul duodeno-jejunal crește, condiționînd apariția refluxului duodeno-gastric (4, 6). Astfel se realizează acumularea conținutului duodeno-gastric în corpul și fundul stomacului, menținută prin apariția unei contracții la nivelul incizurii angulare.

b) *Contracturile spasmodice* preced expulzia, fiind de fapt mișcări respiratorii spasmodice și abortive cu glota închisă, caracterizate prin divergența mișcărilor inspiratorii ale musculatorii toracice și ale diafragmului față de contracțiile expiratorii ale musculaturii abdominale (4). În cursul acestor mișcări, porțiunea pilorică a stomacului se contractă, iar cea proximală se relaxează. Porțiunea fundică fiind relaxată, în timpul contracturilor spasmodice conținutul gastric este proiectat repetat în sens cranial.

Actul vomei începe printr-o inspirație adîncă, glota rămîne închisă, iar presiunea intratoracică scade la valori subatmosferice. Expulzia în această fază este împiedicată de închiderea sfincterului faringoesofagian. Cardia și esofagul inferior sînt dilatate, peristaltismul esofagian sistează, astfel încît atunci cînd contracțiile peretelui abdominal se opresc, conținutul gastric, proiectat în sus, se reîntoarce în stomac. În timpul acestor contracții crește secreția gastrică de mucus, iar secreția acidă scade. Apar mișcări segmentare puternice ale duodenului, cu unde antiperistaltice (2), conținutul intestinal fiind regurgitat în stomac dacă aceste contracții sînt violente și prelungite.

c) *Expulzia* constă în eliminarea forțată a conținutului gastric prin gură. Musculatura abdominală se contractă puternic, cardia se deschide iar pilorul se contractă. Datorită gradientului dintre presiunea intratoracică și cea intraabdominală, porțiunea abdominală a esofagului și cardia sînt aspirate în torace, producîndu-se o hernie hiatală temporară. În timpul eliminării forțate se pot produce lacerări ale mucoasei esofagului inferior, situație în care vărsăturile pot fi urmate de hematemeză, constituindu-se sindromul Mallory-Weiss (1, 4, 7). Contracțiile musculaturii abdominale deplasează diafragmul în sus, iar presiunea intratoracică crescută va expulza incomplet conținutul esofagian. Cît timp presiunea intraabdominală este ridicată, fluxul eso-gastric este împiedicat. Odată cu încetarea acestor contracții, peristaltismul esofagian se reia, iar conținutul esofagian este împins în stomac, după care sfincterul esofagian inferior se închide. Dacă volumul rezidual gastric este suficient de mare, se repetă ciclul contracturilor spasmodice urmate de expulzie. În final, musculatura striată se relaxează și se reia respirația normală (2).

Ponderea principală în realizarea actului vomei la om aparține musculaturii striate, dovadă fiind abolirea vomei după administrare de curara. Cu toate acestea la bolnavii cu sechele postpoliomielitice, la care este paralizată întreaga musculatură toracică și abdominală și respirația este asigurată mecanic, vărsătura poate avea loc.

Fenomenele asociate vărsăturii

a) *Hipersalivația* este comună vărsăturilor și se datorează conexiunilor de vecinătate dintre nucleii salivari și centrul bulbar al vomei.

b) *Dilatația pupilară* acompaniază frecvent vărsăturile, mecanismul ei de producere fiind necunoscut.

c) *Transpirațiile* mai mult sau mai puțin profuze reprezintă alte tulburări vegetative asociate vărsăturilor.

d) *Tulburările de ritm cardiac:* greața se însoțește de obicei de tahicardie iar contracturile spasmodice de bradicardie, probabil datorită modificărilor respiratorii și de presiune intratoracică.

e) *Inversarea peristalticii* este evidențiată prin prezența frecventă a conținutului intestinal în materialul expulzat prin vărsătură. Acest mecanism a fost confirmat la animale (2), dar nu și la om. Deși denervarea intestinală la animal sau rezecția intestinală nu afectează mecanismul de producere a vărsăturii (4), totuși intestinul rămîne o arie importantă din care pot pleca impulsuri emetice.

f) *Modificările motilității colonului:* asocierea frecventă a vărsăturii cu defecație sugerează că centrii nervoși ai acestor acte sînt stimulați

prin mecanisme asemănătoare, răspunsul individual apărut depinzînd de starea organelor periferice (4).

Consecințele metabolice ale vărsăturilor

Vărsăturile, indiferent de mecanismele prin care se produc, determină pierderea conținutului gastrointestinal, compus din alimente și secreții digestive. În cazul vărsăturilor masive și repetate, se produc pierderi hidro-electrolitice abundente, care se reflectă asupra constantelor electrolitice și acido-bazice:

— *Hipopotasemia* este consecința aportului alimentar scăzut (prin eliminarea alimentelor) și a pierderilor secrețiilor digestive cu conținut bogat în potasiu. Pierderea potasiului induce deplasări ionice secundare, H^+ acumulîndu-se intracelular, ceea ce are ca urmare instalarea unei alcaloze metabolice. Depleția de potasiu asociată cu alcaloza tulbură resorbția renală a Na^+ și K^+, crescînd eliminările urinare ale ambilor ioni. Depleția de Na^+ pune în funcție sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care accentuează și mai mult pierderea renală de potasiu, alături de conservarea sodiului. Dacă acest cerc vicios se menține timp îndelungat, survin modificări morfologice tubulare renale asemănătoare celor întîlnite în nefropatia kaliopenică (4).

— *Alcaloza* se realizează prin mecanisme multiple. Pierderea sucului gastric cu mare concentrație în H^+, reducerea volumului extracelular și hipopotasemia, cu deplasarea intracelulară a H^+, sînt principalii factori care generează alcaloza metabolică.

— *Depleția de sodiu* se datorează pierderilor digestive la care pe parcurs se asociază pierderile renale. Consecințele depleției de sodiu vor fi hiponatremia, hipotensiunea, scăderea volumului sanguin, hemoconcentrația și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Nivelurile reninei și aldosteronului plasmatic vor crește, dar sensibilitatea la mediatorii presori va fi scăzută datorită depleției de Na^+ și K^+. Debitul sanguin renal scade și ca urmare scade și filtrarea glomerulară, iar creatininemia crește. Biopsia renală poate depista hiperplazia aparatului juxtaglomerular (4).

În cazul vărsăturilor abundente și incoercibile, tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice, împreună cu alți factori, pot concura la realizarea tabloului insuficienței renale, inițial funcționale, apoi organice.

Fiziopatologia vărsăturilor în afecțiuni gastro-intestinale

Afecțiuni acute. Vărsăturile reprezintă un simptom frecvent, dar nespecific, în majoritatea afecțiunilor abdominale acute. În *apendicita acută* vărsăturile sînt prezente în peste 90% din cazuri, de obicei după apariția durerii, sînt repetitive, se însoțesc de grețuri, care le preced și le urmează și se datorează iritării receptorilor regionali și peritoneali prin procesul inflamator apendicular. În *colecistite acute,* însoțite sau nu de litiază biliară, vărsătura se datorează distensiei arborelui biliar, la care se poate adăuga factorul inflamator. Durerea precede vărsăturile cu conținut bilios, repetate, uneori incoercibile, care nu sînt în general atît de intense ca în pancreatita acută sau în ocluzia intestinală. În *pancreatita acută* vărsăturile fac parte din simptomele cardinale ale bolii, fiind prezente în 80—90% din cazuri (3, 4) și se datorează distensiei pancreatice și iritării receptorilor duodenali și peritoneali

(4). Vărsăturile din pancreatita acută sînt abundente și incoercibile, ducînd la apariția tulburărilor hidroelectrolitice cu posibilitate de evoluție spre insuficiență renală. Substanțele endogene eliberate din focarele necrotice joacă un posibil rol, adăugînd o componentă centrală (bulbară) vărsăturilor. Datorită durerii, motilitatea gastrică scade prin mecanism reflex și apar spasme pilorice favorizînd expulzia. *Hemoragia digestivă superioară* se poate exterioriza prin hematemeză, cînd pierderea de sînge este de peste 400—500 ml și produce distensie gastrică cu stimularea receptorilor parietali. *Perforația* ulcerului gastroduodenal induce vărsături prin iritarea receptorilor peritoneali. În *ocluzia intestinală* caracterul vărsăturilor depinde de sediul obstrucției. În ocluziile superioare, vărsăturile sînt abundente, profuze, pierzîndu-se cantități mari de sucuri digestive, iar în ocluziile distale vărsăturile sînt mai puțin frecvente și abundente, dar nu au conținut fecaloid. Ca mecanism, ele se datorează distensiei anselor intestinale, iritației peritoneale și rezorbției unor produși toxici de origine bacteriană și necrozei peretelui intestinal, în cazurile în care aceasta se produce (1, 4).

Afecțiuni cronice. Bolnavii cu *gastrite acute și cronice* pot prezenta vărsături ocazionale, necaracteristice și nespecifice, mai ales cînd procesul inflamator se asociază cu prezența bacteriilor și toxinelor (salmonele, stafilococi, intoxicații alimentare). Vărsătura se datorează iritării receptorilor gastrici și nu este corelată cu intensitatea și extinderea alterărilor morfologice ale mucoasei (4). În *ulcerul gastric și duodenal* vărsăturile sînt neobișnuite, cel puțin înainte de apariția complicațiilor (perforație, stenoză). Vărsăturile sînt de obicei postprandiale precoce, apărînd la 2—3 ore după alimentație. La unii bolnavi retenția gastrică (prezența resturilor alimentare la examenul baritat fără existența obstrucției piloro-duodenale) apare ca o consecință a evacuării încetinite, ca urmare a tulburării inervației autonome, a neuropatiei diabetice sau de alte etiologii, coexistenței unei litiaze biliare sau tratamentului cu anticolinergice. Îndrumarea acestor cazuri la chirurgie este cu totul greșită. Tulburări de evacuare pot apare și după *vagotomie* sau la bolnavii cu *cancer gastric*, în absența oricărei obstrucții. În *stenoza pilorică*, de natură benignă sau malignă, vărsăturile apar postprandial tardiv, sînt abundente și conțin resturi alimentare. Volumul lor este crescut și de acumularea sucului gastric. Lichidul vomitat poate avea miros fetid datorită digestiei gastrice care avansează pe măsură ce alimentele stagnează în stomac. Vărsăturile bilioase constituie una dintre complicațiile problematice ale *gastrectomiei parțiale;* ele pot apare dimineața, pe nemîncate, însoțite de grețuri și gust neplăcut în gură, sau postalimentar precoce (la 15—30 minute), conținutul este bilios, fără resturi alimentare. S-au incriminat mai mulți factori în apariția acestor vărsături. Distensia ansei aferente este considerată de unii autori drept cauza principală (4). Gastrita bontului datorită refluxului secrețiilor duodeno-pancreatice, ar duce la creșterea sensibilității receptorilor gastrici (stomac iritabil) (1, 4). Operațiile prin care se derivă secreția biliară (ansă Roux, interpoziție de segment jejunal izoperistaltic) au rezultate bune în aceste cazuri. Coexistența herniei hiatale — ce apare în urma lezării ligamentelor frenoesofagiene în cursul intervenției — constituie un factor favo-

rizant al vărsăturilor, deși corectarea lor anatomică rămîne uneori ineficientă (4). *Sindromul arterei mezenterice superioare* (caracterizat prin compresiunea intermitentă a duodenului datorită dispoziției anatomice a arterei mezenterice care are un traiect în unghi ascuțit față de aortă și trece peste a 3-a porțiune a duodenului) evoluează uneori cu vărsături bilioase, ce apar prin distensia duodenului proximal. Slăbirea ponderală, hiperlordoza, intervențiile chirurgicale abdominale anterioare reprezintă factori favorizanți, dar sindromul poate apare și în asociere cu ulcerul duodenal și pancreatite.

Bibliografie selectivă

1. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. medicală, București. 1978, p. 698—702.
2. DAVENPORT H. W. — Physiology of the Digestive Tract, ed. a IV-a, Year Book Medical Publ., Chicago, 1977.
3. DIETSCHY J. H. — Disorders of the Gastrointestinal Tract, Grune & Stratton, New York, 1976.
4. FELDMAN M., FORDTRAN J. S. — Vomiting. In: „Gastrointestinal Disease" (sub red. *Sleisenger M., Fordtran J. S.*), ed. a II-a, W. B. Saunders & Comp., Philadelphia, 1978, p. 200—216.
5. HARDY J. D., ARTZ C. P. — Complications of Surgery and Their Management, W. B. Saunders & Comp., Philadelphia, 1967.
6. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, 1976.
7. PUȘCAȘ I. — Probleme actuale și concepții noi în patologia gastro-duodenală, Edit. medicală, București, 1978.
8. ȘUȚEANU ȘT., PROCA E., STAMATOIU I., DIMITRESCU AL. — Practica medicinii interne în ambulatoriu, Edit. medicală, București, 1978, p. 465—476.

Fiziopatologia stomacului operat

Intervențiile chirurgicale gastro-duodenale, prin noile condiții anatomice și funcționale pe care le crează, determină o serie de tulburări, care pot să se manifeste imediat după intervenție, sau după un interval variabil de adaptare. Din statistici cumulative, reiese că aproape 50% din bolnavii cu stomac operat prezintă o formă sau alta de suferință postoperatorie (26, 36), datorită nu numai intervenției chirurgicale în sine, ci și modificărilor funcționale biliare, pancreatice și intestinale ce apar ca o consecință a procedeelor chirurgicale. Aproximativ 5—15% din bolnavii cu stomac operat prezintă forme majore de complicații tardive, motiv pentru care mulți autori sînt destul de pesimiști în ceea ce privește rezultatele generale ale chirurgiei gastro-duodenale (36). Stabilirea indicațiilor chirurgicale corecte și alegerea tipului de intervenție influențează profund rezultatele ulterioare, iar o operație efectuată incorect din punct de vedere tehnic aduce după sine apariția tulburărilor postoperatorii imediate sau tardive. Alegerea inoportună a momentului intervenției, starea generală a bolnavului și asocierea altor afecțiuni intervin ca factori adiționali în apariția acestor complicații. Complicațiile sînt mai comune după intervenții efectuate pentru ulcer duodenal decît pentru ulcer gastric și, cu cît intervenția este mai mutilantă, acuzele ulterioare vor fi mai exprimate (50). Deși literatura medicală și chirurgicală privind morbiditatea după chirurgia gastroduodenală este deosebit de vastă, complexitatea acestor suferințe, sub

aspect patogenetic şi clinic, face ca definiţia, caracterizarea şi tratamentul lor să fie marcate de controverse (26, 30, 36, 50).

Modificările morfofuncţionale induse de intervenţiile chirurgicale gastro-duodenale

Procedeele chirurgicale practicate la ora actuală în majoritatea secţiilor de chirurgie sînt vagotomia şi gastrectomia parţială, ambele cu multiple variante şi cu tulburări morfofuncţionale consecutive diferenţiate, în funcţie de afecţiunea pentru care s-a efectuat intervenţia, precum şi de tipul şi tehnica operaţiei (26, 50).

Vagotomia constă în secţionarea nervului vag la nivelul porţiunii sale subdiafragmatice. Prin vagotomie tronculară se secţionează întregul trunchi vagal, iar prin vagotomie selectivă şi supraselectivă se secţionează doar ramurile destinate ariei oxintice a stomacului (17, 23, 26, 48). Vagotomia elimină faza cefalică a secreţiei în mod principal şi influenţează mecanismele colinergice ale secreţiei bilio-pancreatice şi motilitatea tubului digestiv, iar completată cu antrectomie, vagotomia elimină faza gastrică (gastrinică) a secreţiei acide. Refacerea continuităţii tractului digestiv se poate face prin gastroduodenostomie sau gastrojejunostomie. În cazul bolnavilor cu risc operator crescut, vagotomia se mai poate completa cu diferite procedee de drenaj (tehnica Heinecke, Mikulicz sau Finney) (23), prin care nu se exclude faza gastrică a secreţiei (35, 60). Vagotomia cu variantele ei este o operaţie mai fiziologică decît gastrectomia parţială, nefiind mutilantă.

Gastrectomia parţială (rezecţia gastrică) constă în îndepărtarea a 65—75% din porţiunea distală a stomacului, procedeu prin care se abolește faza cefalică a secreţiei gastrice — prin îndepărtarea unui procent variabil al celulelor parietale —, iar faza gastrică a secreţiei se exclude adecvat prin îndepărtarea antrului. Refacerea continuităţii tractului digestiv se poate face după următoarele tipuri:

— tipul Billroth I (anastomoză gastro-duodenală termino-terminală);

— tipul Billroth II (anastomoză gastro-jejunală termino-laterală), cu variantele Hoffmeister-Finsterer, cînd anastomozarea se face de-a lungul jumătăţii liniei de rezecţie sau Reichel-Pólya, cînd anastomozarea se face de-a lungul întregii linii de rezecţie.

Fiecare din aceste tipuri de intervenţie are consecinţe fiziopatologice proprii, favorizînd apariţia unor complicaţii postoperatorii (tipul Billroth II favorizează sindromul dumping şi sindromul de ansă oarbă, tipul I, mai dificil de executat datorită inegalităţii bontului gastric cu bontul duodenal, favorizează refluxul duodeno-gastric, gastritele postoperatorii, şi, după unii, ulcerul jejunal postoperator) (23).

Alte tipuri de gastrectomii sînt:

— *Gastrectomia parţială superioară* (fundectomia), aplicată în cazul ulcerelor gastrice localizate la nivelul fundusului;

— *Gastrectomia totală*, cu interpoziţie izoperistaltică de segment jejunal, operaţie de elecţie în sindromul Zollinger-Ellison sau în cancerul gastric;

— *Gastroenterostomia simplă*, cu reconstrucţie antecolică (după Braun) sau retrocolică, operaţii mai rar efectuate, de obicei acolo unde intervenţiile descrise anterior nu se pot efectua din motive tehnice;

— *Fundoplicaţia* (după tehnica Nissen), se efectuează pentru trata-

mentul chirurgical al esofagitei de reflux (23).

La începutul erei chirurgicale, gastrectomia parțială a fost operația de elecție pentru tratamentul operator al ulcerului gastro-duodenal, dar ulterior, prin extinderea vagotomiei, s-a considerat că rezecția gastrică, fiind mutilantă, este un procedeu nefiziologic. De altfel, frecvența și severitatea complicațiilor sînt mai mari după gastrectomii parțiale decît după vagotomii. Astăzi, gastrectomia parțială rămîne operația de preferat la bolnavii cu stenoze pilorice, la care vagotomia ar duce la tulburări majore motorii, datorită modificărilor preexistente instalate ca urmare a stenozei.

Toate intervențiile gastro-duodenale, indiferent că este vorba de vagotomie sau gastrectomie parțială, modifică funcțiile secretorie și motorie ale stomacului, ceea ce va avea consecințe asupra celorlalte segmente ale tubului digestiv și asupra metabolismului în general. În ce măsură aceste modificări vor da naștere complicațiilor postoperatorii imediate și/sau tardive (26) depinde de modalitățile de adaptare și compensare ale organismului respectiv, precum și de felul și tehnica intervenției practicate.

Secreția gastrică după intervenții gastro-duodenale

Scopul intervențiilor gastro-duodenale, în marea majoritate a cazurilor, este reducerea secreției gastrice acide. Toate tipurile de intervenție îndeplinesc acest deziderat dacă sînt efectuate pe baza unor indicații corecte și în condiții tehnice adecvate. Probleme postoperatorii pot surveni însă, atît datorită persistenței secreției gastrice acide, cît și datorită suprimării ei. După cele două tipuri fundamentale de intervenție — vagotomia și, respectiv, gastrectomia parțială —, scăderea secreției gastrice acide se realizează prin mecanisme diferite, de aceea particularitățile evoluției secretorii după aceste operații vor fi prezentate separat.

Secreția gastrică acidă după vagotomie

În mod normal, distribuția anatomică a nervului vag prezintă variații multiple în ceea ce privește repartizarea subdiafragmatică. În majoritatea cazurilor, în porțiunea subdiafragmatică vagul se divide într-o ramură anterioară și una posterioară (nervii anterior și posterior Latarjet). Ramura anterioară urmează curbura mică la o distanță de 0,5—1 cm, emițînd 2—12 ramuri ce se repartizează curburii mici și peretelui anterior gastric. Fibrele vagale sînt însoțite de fibre simpatice, astfel încît secționarea acestui trunchi are semnificația vagotomiei și simpaticotomiei parțiale. Uneori nervul anterior este dublu, iar numărul și locul ramificațiilor variază de la individ la individ. Nervul anterior Latarjet inervează aria oxintică, dar uneori poate descinde pînă la nivelul pilorului. Din diviziunea hepatică a nervului pornește ramura pilorică, ce își distribuie fibrele zonei antro-pilorice, avînd variante topografice multiple.

Ramura posterioară a vagului are originea la nivelul hiatusului diafragmatic, subdivizîndu-se dedesubtul diafragmului într-o ramură gastrică posterioară și una celiacă, ce urmează traiectul arterei gastrice stîngi. Ramura vagală posterioară ajunge la nivelul unghiului gastric și are ramuri mai puține decît ramura anterioară, uneori însă ajunge pînă la nivelul pilorului.

Nervul vag este constituit din fibre colinergice avînd două efecte principale: stimularea neurocrină directă a celulelor parietale (11, 48) și eliberarea, prin mecanisme colinergice, a gastrinei. Ca urmare, nervul vag intervine în mod fiziologic atît în faza cefalică cît și în cea gastrică a secreției gastrice acide. În ultimul timp s-au descris și fibre vagale cu acțiune inhibitoare asupra secreției gastrice acide, distribuite numai la nivelul ariei oxintice. Mediatorul acestui efect vagal noncolinergic se presupune a fi bombesina (efect peptidergic) (53, 59).

Cunoscînd distribuția și rolul funcțional al inervației colinergice gastrice, întreruperea nervului vag, ca procedeu de scădere a secreției gastrice acide, a fost inițiată de Latarjet în 1922 (24) și reluată de Dragstedt. Inițial marcată de complicații motorii majore și incidență crescută a recurențelor, tehnica vagotomiei s-a perfecționat ulterior, actualmente fiind practicată în următoarele variante:

a) vagotomia tronculară — secționarea completă a ramurilor vagale anterioare și posterioare în porțiunea lor subdiafragmatică;

b) vagotomia selectivă — secționarea ramurilor anterioare și posterioare destinate corpului gastric, cu păstrarea diviziunii hepatice și celiace;

c) vagotomia supraselectivă (vagotomia proximală selectivă, vagotomia celulei parietale) — secționarea ramurilor trunchiului anterior și posterior destinate celor 2/3 superioare ale stomacului, cu păstrarea ramurilor 1/3 inferioară și a ramurilor hepatice și celiace.

Datorită multiplelor variante anatomice ale numărului și topografiei ramurilor distribuite stomacului, vagotomia, chiar și efectuată corect tehnic, poate fi uneori incompletă și inadecvată, ceea ce se va reflecta în

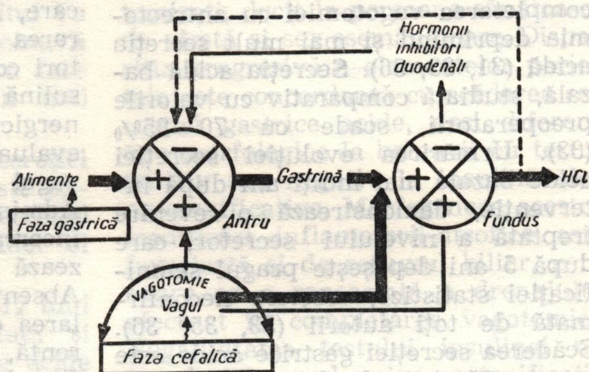


Fig. 95 — Vagotomia tronculară sau selectivă suprimă comanda nervoasă și reduce comanda hormonală.

apariția ulcerului recurențial. Din descrierea tipurilor de intervenție reiese că vagotomia tronculară exclude faza cefalică a secreției gastrice și eliberarea colinergică a gastrinei, iar prin păstrarea fibrelor vagale antro-pilorice, eliberarea gastrinei rămîne intactă (37); stimularea colinergică și gastrinică a celulelor parietale fiind interdependente, suprimarea tonusului colinergic la nivelul ariei oxintice scade însă sensibilitatea celulelor parietale față de gastrină (11, 24, 37) (fig. 95).

Vagotomia poate fi combinată cu antrectomie și diferite procedee de drenaj. Prin antrectomie, îndepărtînd zona celulelor G antrale, este exclusă faza gastrică a secreției. Operațiile de drenaj (piloroplastia și gastroenteroanastomoza) sînt efectuate pentru a preveni tulburările de motilitate și evacuare gastrică ce apar cu o frecvență variabilă după vagotomii, gastroenteroanastomoza fiind preferată doar atunci cînd piloroplastia nu poate fi efectuată din

motive tehnice (bulb duodenal deformat, policicatriceal, stenozat, fibrozat, obezitate).

Toate tipurile de vagotomie reduc într-o măsură comparabilă secreţia gastrică acidă bazală şi stimulată, completarea vagotomiei cu antrectomia deprimînd şi mai mult secreţia acidă (31, 33, 36). Secreţia acidă bazală, studiată comparativ cu valorile preoperatorii, scade cu 70—85% (33). Urmărirea evoluţiei secreţiei acide bazale mai mulţi ani după intervenţie, demonstrează o revenire treptată a nivelului secretor, care după 5 ani depăşeşte pragul semnificaţiei statistice, creştere neconfirmată de toţi autorii (33, 35, 36). Scăderea secreţiei gastrice acide este exprimată timp de 3—12 luni după intervenţie, revenirea fiind treptată şi prezentă după toate tipurile de intervenţie (51).

Secreţia gastrică stimulată cu insulină şi pentagastrină scade cu 50—60% după toate tipurile de vagotomie (17, 36, 41, 43, 51). Kronborg (cit. 36) consideră că vagotomia tronculară reduce debitul acid maxial stimulat prin insulină cu 70%, iar cea selectivă cu 55—60%.

Hollander a propus în 1946 testarea secreţiei gastrice cu insulină, pornind de la considerentul că hipoglicemia indusă prin administrarea insulinei produce o stimulare eficientă a căilor colinergice. Secreţia declanşată de stimularea cu insulină reprezintă aproximativ 75—85% din valoarea stimulării maximale cu histamină sau pentagastrină (41, 52). Piscul secretor apare după 60—90 de minute de la administrarea insulinei, fiind deci mai tardiv faţă de stimularea cu histamină sau pentagastrină. În primele 15—30 minute după administrarea insulinei, se poate constata o uşoară inhibiţie a secreţiei, datorită hipoglicemiei precoce, care duce la sustragerea substratului energetic al celulelor parietale. În privinţa mecanismului stimulării, alături de calea colinergică, se presupune că intervine şi epinefrina, care se eliberează sub efectul hipoglicemiei şi care, la rîndul ei, stimulează eliberarea de gastrină; de aceea unii autori consideră că stimularea prin insulină este nespecifică căilor colinergice şi, deci, inadecvată pentru evaluarea integrităţii mecanismului vagal al secreţiei acide (21, 36, 44). Administrarea insulinei în perfuzie, încercată de unii autori, nu furnizează rezultate reproductibile (44). Absenţa secreţiei acide după stimularea cu insulină poate fi doar aparentă, datorită neutralizării prin reflux biliar.

După criteriile propuse de Hollander, testul este negativ dacă nu există diferenţe semnificative între secreţia gastrică bazală şi cea stimulată cu insulină, iar pozitivitatea se apreciază după următoarele criterii:

a) creşterea concentraţiei secreţiei stimulate cu 20 mEq/l în cel puţin 2 eşantioane;

b) creşterea cu 10 mEq/l dacă concentraţia bazală este 0. Ulterior, s-au stabilit o serie de alte criterii alternative (41);

a) secreţie bazală de peste 2 mEq/ /h după vagotomie;

b) creşterea precoce a concentraţiei în prima oră;

c) creşterea debitului cu 2 mEq/h în fiecare oră peste valoarea secreţiei bazale după insulină;

d) creşterea debitului maximal cu peste 2 mEq/h peste debitul bazal;

e) triplarea debitului maximal faţă de cel bazal (8).

Interpretarea testului se poate face pe baza unui singur criteriu sau a mai multora, existînd studii în care pozitivitatea s-a apreciat pe baza a 8—10 criterii (41). Standardizarea testului cu insulină, în privinţa do-

zei, căii de administrare şi a criteriilor secretorii este pînă în prezent nerezolvată (8, 17, 21, 24). Primit la început cu viu interes, acordîndu-i-se o valoare predictivă în privința apariției recurenței ulceroase, experiența ulterioară a demonstrat că testul cu insulină nu poate selecționa bolnavii care prezintă risc crescut de a face ulcer peptic postoperator, din mai multe motive:

— Mecanismul creşterii secreției acide prin hipoglicemie nu este exclusiv colinergic, creşterea secreției nefiind deci un indicator fidel al integrității căilor vagale.

— După un interval de 3—12 luni se constată revenirea treptată şi progresivă a secreției gastrice acide bazale şi stimulate cu insulină, histamină sau pentagastrină, tendință ce este mai exprimată la bolnavii care au fost hipersecretori preoperator, fenomen ce denotă implicația factorilor noncolinergici. Astfel, Liavag (33) obține un răspuns negativ la două săptămîni după vagotomia proximală selectivă în 87% din cazuri; după un an proporția bolnavilor cu răspuns negativ scade la 50%, iar după 5 ani la 45%. Creşterea numărului de bolnavi cu răspuns pozitiv este atribuită regenerării nervului vag (36, 48), proces documentat prin studii histopatologice şi electronooptice (51). De menționat însă că ulcerul peptic postoperator apare în egală măsură la bolnavii cu răspuns insulinic negativ şi la cei cu răspuns pozitiv (25, 36, 44).

— În urma vagotomiei mucoasa gastrică suferă unele modificări morfologice față de structura ei preoperatorie. Holle, urmărind piesele biopsice recoltate la un interval de 1—4 ani după vagotomie proximală selectivă şi piloroplastie, evidențiază reducerea cu 75% a densității celulelor parietale şi o creştere moderată a celulelor principale (18), modificări asemănătoare raportîndu-se şi după celelalte tipuri de vagotomie; totodată, se semnalează apariția modificărilor inflamatorii de tipul gastritei atrofice cronice, cu o incidență mult mai crescută la bolnavii vagotomizați, decît la persoane sănătoase, de vîrstă şi sex asemănătoare. Dispariția progresivă a elementelor parietale este concordantă cu scăderea secreției gastrice acide, deşi diferențele morfologice la bolnavii cu testul pozitiv sau negativ la insulină sînt nesemnificative. Morfogeneza acestor modificări inflamatorii-atrofice este favorizată şi de refluxul biliar, care apare ca o consecință a drenajului efectuat în completarea vagotomiei. Negativitatea testului insulinei nu are deci în mod univoc semnificația întreruperii căilor colinergice, deoarece secreția poate fi absentă şi datorită gastritei cronice instalată pe parcurs (36, 46).

— Valoarea predictivă a testului Hollander este contestată şi de faptul că recidivele apar atît la bolnavii cu răspuns pozitiv, cît şi la cei cu răspuns negativ; negativitatea nu exclude posibilitatea recidivei, iar pozitivitatea nu certifică prezența ei (8, 17, 26, 35, 50, 51).

După vagotomie prînzul fictiv nu mai declanşează un răspuns secretor semnificativ, în timp ce în condiții normale sau la bolnavii cu ulcer duodenal produce un răspuns secretor, care reprezintă 40—60% din valoarea secreției maximale după histamină sau pentagastrină. După vagotomie creşterea secreției în urma prînzului fictiv este nesemnificativă, dovedind validitatea inhibiției colinergice a eliberării de gastrină (49).

Studiind comportamentul secreției gastrice stimulate cu doze crescînde de histamină şi pentagastrină, Konturek (28) relevă faptul că la bolnavii vagotomizați, creşterea secreției stimulate cu aceşti secretagogi este

dependentă de doze. Curbele dozărăspuns se deplasează spre dreapta față de relația normală, pentru obținerea unei valori secretorii anumite doza de stimulent fiind mai mare la vagotomizați. După administrarea dozei maximale de histamină sau pentagastrină, secreția gastrică la vagotomizați crește la valori ce reprezintă 70% (47% în cazul pentagastrinei) din valorile preoperatorii. O particularitate a secreției gastrice acide la bolnavii cu vagotomie este că, în timp ce preoperator administrarea dozelor supramaximale nu mai mărea secreția acidă, după vagotomie dublarea dozei maximale de histamină (de la 0,025 mg/kg la 0,050 mg/kg) sau cvaduplarea dozei de pentagastrină (de la 6 microgr/kg la 24 microgr/kg) restaurează valorile secretorii acide la un nivel submaximal (85% din răspunsul secretor maximal). Corelația dintre răspunsul maximal preoperator și postoperator este pozitivă, în sensul că bolnavii cu valori secretorii crescute preoperator vor fi hipersecretori și după intervenție. Aceste rezultate sugerează că după vagotomie scade sensibilitatea celulelor parietale la histamină și pentagastrină, dependența de doză a răspunsului secretor arătînd însă că această scădere a sensibilității este mai exprimată la dozele mici de secretagog, la care efectul inervației colinergice este abolit (28, 29). Sensibilitatea celulelor parietale la secretagogi se poate restaura integral dacă se administrează substanțe colinomimetice, demonstrînd că vagotomia scade secreția gastrică acidă, dar nu scade capacitatea acidosecretoare a mucoasei gastrice (11).

Completarea vagotomiei cu antrectomie duce la scăderea și mai pronunțată a secreției gastrice. Spre deosebire de vagotomie, după antrectomie secreția gastrică nu se restaurează prin colinomimetice, capacitatea acidosecretoare fiind redusă. Combinarea vagotomiei cu antrectomia scade valorile secretorii cu 85% față de cele preoperatorii (11, 51).

Secreția gastrică acidă după gastrectomia parțială

Prin gastrectomie parțială se îndepărtează o parte variabilă din masa celulelor parietale și ca urmare scăderea secreției gastrice bazale și stimulate se datorează ablației chirurgicale a ariei oxintice și este proporțională cu extinderea rezecției. În condițiile unei rezecții adecvate, se instalează aclorhidrie bazală și hipoclorhidrie după stimulare cu histamină sau pentagastrină. Extinderea rezecției este dificil de optimizat tehnic, deseori rămînînd o masă suficientă de celule oxintice pentru întreținerea unui nivel secretor apropiat de valorile preoperatorii, ceea ce creează condiții propice pentru apariția ulcerului peptic postoperator. Scăderea persistentă a secreției acide este favorizată și de modificările de tip atrofic, care sînt mult mai frecvente la stomacul operat și apar mai rapid decît în cazul stomacului normal, așa cum au demonstrat studiile morfopatologice seriate, efectuate la bolnavii cu stomac rezecat (32). Aceste modificări se instalează treptat, așa încît la 10—20 de ani după gastrectomia parțială, gastrita cronică, diferite grade de displazie și metaplazia intestinală a bontului gastric sînt comune, creînd un teren favorabil pentru apariția carcinomului de bont. Ca factori favorizanți pentru apariția gastritei bontului, se discută rolul refluxului biliar și suspendarea efectului trofic al gastrinei (9).

Secreția de pepsină
după intervenții gastro-duodenale

Scăderea eliberării de pepsinogeni după vagotomie este de regulă paralelă cu modificările secreției gastrice acide. Vagotomia scade secreția maximală de pepsinogeni cu 45% după pentagastrină, secreția putînd fi readusă la nivelul postoperator prin administrarea de substanțe colinergice. Modificările morfologice atrofice ale celulelor parietale sînt mai exprimate decît cele ale celulelor principale, atît după vagotomie cît și după gastrectomie parțială, astfel încît raportul dintre celulele principale și celulele parietale crește, deși numărul lor absolut scade progresiv (47). Nivelul pepsinogenului I seric — considerat ca un valoros marker genetic subclinic al bolii ulceroase — crește semnificativ după stimularea cu betazol la bolnavii cu ulcer peptic postoperator, în timp ce la cei fără recurență creșterea este absentă, motiv pentru care determinarea serică a PG I prin metode radioimunologice are valoare predictivă în privința recurenței ulceroase (39).

Secreția de factor intrinsec
după intervenții gastro-duodenale

Factorul intrinsec (F.I.) fiind un produs al elementelor parietale, intervențiile gastrice duc la scăderea pronunțată a producției sale. Rezerva funcțională a mucoasei fiind însă foarte mare — zilnic producîndu-se de 100 de ori mai mult F.I. decît necesarul pentru absorbția cobalaminei — scăderea F.I. nu devine manifestă clinic decît tardiv, în cazurile în care intervenția este urmată de modificări atrofice severe. Anemia megaloblastică, apare în 1,5% după gastrectomie și se datorează rareori scăderii F.I., alți factori concurînd la realizarea ei (lipsa eliberării vit. B_{12} din complexele alimentare, suprapopularea bacteriană a intestinului etc.) (16, 36, 26).

Motilitatea gastrică
după intervenții gastro-duodenale

Denervarea chirurgicală a stomacului sau gastrectomia parțială alterează, concomitent cu secreția acidă, și funcția motorie. În condiții normale stomacul are funcție de rezervor stocînd alimentele — supuse și unei digestii parțiale, incipiente — și eliberîndu-le fracționat în intestin, sub formă dispersată, pregătite pentru degradarea enzimatică. Motricitatea normală a stomacului se află sub control colinergic și endocrin sistemic. Dar evacuarea gastrică este reglată și de factorii intestinali, în așa fel încît încărcarea chimică a intestinului cu acid, glucide, lipide și proteine să se încadreze într-o anume ritmicitate și limite cantitative. Cu excepția motilinei, hormonii gastro-intestinali (gastrina, secretina, colecistokinina, VIP, GIP) relaxează stomacul. Antrul prezintă contracții ritmice în timpul gastric al digestiei, contracții ce se află sub control colinergic și endocrin. gastrina și colecistokinina crescînd amplitudinea lor, iar secretina avînd efecte inverse. Alimentele solide sînt reținute în stomac pînă ce se dispersează și se omogenizează, antrul evacuînd lichidele și retropulsînd particulele alimentare mai mari.

Intervențiile pe stomac afectează profund motilitatea gastrică:

— vagotomia tronculară întrerupe fibrele vagale care controlează motilitatea corpului și antrului gastric;

— vagotomia selectivă și supraselectivă păstrează motricitatea antrală;

— gastrectomia parţială, prin îndepărtarea antrului, duce la pierderea controlului evacuării gastrice (36).

Evacuarea gastrică după vagotomia tronculară este accelerată atît pentru lichide (fig. 96), cît şi pentru

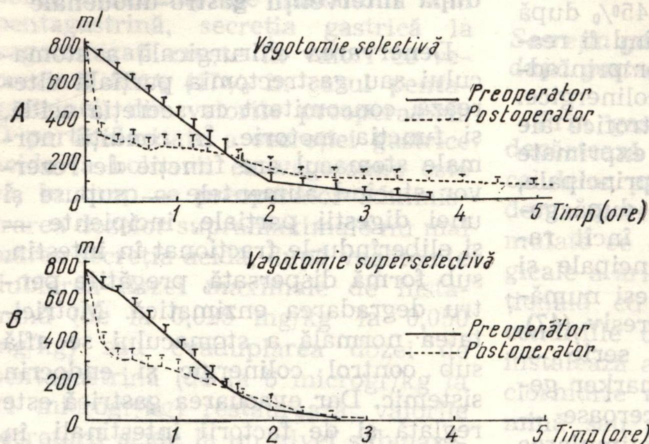


Fig. 96 — Evacuarea gastrică înainte şi după vagotomia selectivă şi supraselectivă după un prînz lichid (750 mg zaharoză 10 % în apă) (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R. 1976).

solide (fig. 97), accelerare datorată nu numai vagotomiei, ci şi operaţiei de drenaj (piloroplastie, gastrojeju-

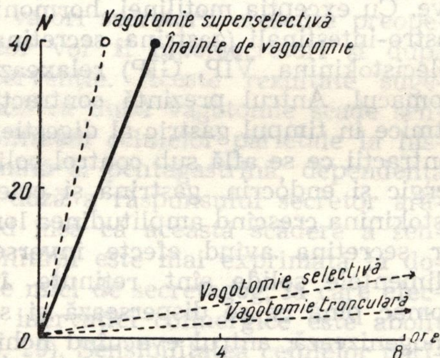


Fig. 97 — Evacuarea gastrică a unor sfere radioopace la cîine înainte şi la o lună după vagotomie tronculară selectivă şi supraselectivă. Pe ordonată este reprezentat numărul de sfere care au părăsit stomacul (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R. 1976).

nostomie), (deşi există studii experimentale după care piloroplastia în sine nu modifică evacuarea gastrică). Evacuarea alimentelor solide este afectată variabil după vagotomie, existînd date după care acest proces ar fi accelerat, normal sau întîrziat (2, 36). Dacă denervarea gastrică se rezumă doar la corpul gastric, cum este cazul vagotomiei selective şi supraselective, accelerarea evacuării gastrice este mult mai pronunţată, inervaţia antrală fiind păstrată. După secţionarea vagului se produce desincronizarea activităţii mioelectrice gastrice, scăzînd amplitudinea şi durata contracţiilor, ceea ce duce la creşterea presiunii intragastrice după alimentaţie şi diminuarea relaxării receptive (2). Este de remarcat însă că modificările evacuării gastrice după vagotomie tind să se amelioreze la un interval de 5—6 luni postoperator (2, 29).

Gastrectomia parţială, prin îndepărtarea zonei antropilorice, aboleşte posibilitatea reglării evacuării gastrice. După acest tip de intervenţie, evacuarea lichidelor şi solidelor este accelerată, indiferent de tipul de refacere a continuităţii tractului digestiv. Tulburarea motilităţii şi evacuării gastrice reprezintă un factor central în patogenia unor manifestări clinice postoperatorii (sindromul dumping, diareea postvagotomie).

Profilul hormonal gastro-intestinal după intervenții gastro-duodenale

Datorită modificărilor funcționale motorii și secretorii postoperatorii, profilul secreției hormonilor gastro-intestinali va suferi alterări în funcție de tipul intervenției efectuate.

Nivelul *gastrinemiei* scade constant după gastrectomia parțială, datorită îndepărtării celulelor G antrale, în cazul în care intervenția a fost efectuată corect. Retenția mucoasei antrale după anastomoză de tip Billroth II reprezintă însă o sursă importantă de creștere a gastrinemiei și totodată o cauză a ulcerului peptic postoperator. În aceste cazuri hipergastrinemia apare datorită lipsei inhibiției celulelor G antrale de către secreția acidă. Testele de provocare a eliberării de gastrină (testul cu secretină, calciu și glucagon) sînt menite să diferențieze hipergastrinemia datorată antrului izolat și reținut, de alte cazuri de hipergastrinemie (sindrom Zollinger-Ellison) (59). Comportamentul gastrinemiei în cazul sindromului Zollinger-Ellison a fost expus în capitolul respectiv.

Toate formele de vagotomie duc la creșterea gastrinemiei bazale (40, 59), ca urmare a absenței inhibiției eliberării de gastrină de către acidul clorhidric și a înlăturării fibrelor colinergice inhibitoare ale secreției de gastrină (59). Răspunsul gastrinic postalimentar este nemodificat după vagotomia tronculară și crescut după vagotomia selectivă și supraselectivă. Vagotomia selectivă cu piloroplastie reduce eliberarea gastrinei sub efectul hipoglicemiei insulinice (7). Completarea vagotomiei cu antrectomie crește gastrinemia bazală și răspunsul gastrinic postprandial (40).

După vagotomie s-a evidențiat eliberarea crescută de *secretină* după încărcarea acidă a duodenului, în timp ce la bolnavii cu ulcer duodenal s-a depistat o eliberare scăzută a hormonului în aceste condiții (58). Totuși secretina, în condițiile vagotomiei, nu inhibează secreția acidă a stomacului, efectul ei fiind abolit de întreruperea căilor colinergice (13).

Semnificația acestor modificări endocrine este neclară; de altfel, însuși rolul fiziologic al hormonilor GI este marcat de lacune (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

Funcțiile pancreatică și biliară după intervenții gastro-duodenale

Intervențiile gastrice sînt urmate adeseori de modificări funcționale pancreatice (26, 36) și biliare. După rezecția gastrică, răspunsul secretor pancreatic și biliar sînt nemodificate cantitativ, însă este alterată sincronizarea evenimentelor digestive din cauza evacuării rapide a stomacului, care premerge răspunsul secretor pancreatico-biliar. Dispersia insuficientă a alimentelor, deconectarea duodenului din traiectul chimului alimentar și stimularea insuficientă a pancreasului prin secretină și colecistokinină sînt factorii care contribuie la modificarea sincronismului digestiv. Rezecția gastrică cu anastomoză tip Billroth II favorizează îndeosebi apariția acestor modificări (36). Gastrectomia totală antrenează după sine nu numai tulburări de motilitate, dar și reducerea cantitativă a secreției de bicarbonat și enzime pancreatice (12). Pancreatita cronică preexistentă intervenției amplifică tulburările descrise anterior (26), iar insuficiența pancreatică funcțională astfel apărută contribuie la apariția malnutriției (26, 31, 36).

Vagotomia tronculară, ca urmare a înlăturării inervației colinergice, reduce răspunsul secretor pancreatic cu 50% (36), reducînd totodată proporția dintre alimentele evacuate în intestinul subțire și debitul enzima-

tic pancreatic. Vagotomia supraselectivă, păstrînd ramura celiacă a vagului, nu alterează debitul de bicarbonat și enzime pancreatice (tripsină, lipază), motiv pentru care sindromul dumping și diareea sînt mult mai rare după aceste intervenții (31).

Funcția absorbtivă după intervenții gastro-duodenale

O proporție însemnată de bolnavi prezintă postoperator tulburări selective sau mixte ale absorbției intestinale. Aceste tulburări apar atît după gastrectomia parțială cît și după intervențiile mutilante și au ca urmare malabsorbția.

Malabsorbția lipidelor

Malabsorbția lipidelor, frecventă după gastrectomia parțială, dar rareori manifestă clinic (16), poate fi evidențiată prin dozarea eliminărilor de grăsimi în fecale, care atunci cînd este exprimată apare steatoreea. Malabsorbția lipidelor apare ca o consecință a asincronismului digestiv și a stazei în ansa aferentă. Datorită intervenției, alimentele vin în contact direct cu mucoasa jejunală, șuntînd zona pancreatico-duodenală și deci nu sînt supuse efectului enzimelor pancreatice, chiar dacă funcția secretorie pancreatico-biliară este menținută după gastrectomie (16, 36). Dispersia gastrică insuficientă a alimentelor poate iniția apariția steatoreei. Proliferarea bacteriană excesivă din ansa aferentă interferează de asemenea absorbția lipidelor, afectînd metabolismul sărurilor biliare și, dacă steatoreea este masivă, poate afecta și absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) (16, 26). Colonizarea bacteriană apare atît după gastrectomia parțială cît și după vagotomie, datorită reducerii secreției gastrice acide; exacerbarea florei bacteriene este mai exprimată imediat după intervenție și are tendința să se reducă pe parcurs (51). Accelerarea tranzitului intestinal după vagotomie — mai ales după cea tronculară — contribuie de asemenea la malabsorbția lipidelor. Steatoreea de diferite grade coexistă adeseori cu alte tulburări de absorbție, realizînd aspecte mixte ale malabsorbției.

Malabsorbția lactozei

Malabsorbția lactozei este consecința relevării prin gastrectomia parțială a unei carențe latente de lactază și se manifestă prin evacuarea rapidă a stomacului, cînd încărcarea cu glucide a jejunului întrece capacitatea absorbtivă a mucoasei. Determinările enzimatice reușesc uneori să evidențieze reducerea activității lactazei, deși de regulă aceasta este normală (16, 36). Hidroliza insuficientă a lactozei în glucoză și galactoză va produce diareea osmotică, iar fermentarea bacteriană a lactozei determină meteorism și flatulență. Clinic, acești bolnavi manifestă intoleranță la lapte.

Malabsorbția vitaminei D

Malabsorbția vitaminei D apare în corelație cu tulburările absorbției de calciu, prezentă la 10—15% din bolnavi după gastrectomie parțială (15) și avînd ca expresie clinică osteomalacia.

Malabsorbția vitaminei B_{12} și a acidului folic

Malabsorbția vitaminei B_{12} și a acidului folic, manifestată prin anemie megaloblastică, este observată la 1,5% din bolnavi după gastrectomie parțială, dar scăderea nivelului sanguin al vit. B_{12} fără expresie clinică

este mult mai frecventă (20—30%) (56). Cauzele malabsorbţiei vitaminei B_{12} sînt multiple: deficitul de factor intrinsec consecutiv rezecţiei extinse şi a modificărilor de tip atrofic poate reprezenta o cauză mai puţin comună; probabil că nu deţin nici un rol în producerea macrocitozei anticorpii anticelulă parietală şi antifactor intrinsec — spre deosebire de anemia pernicioasă. Unii consideră (36, 56) că eliberarea deficitară a vitaminei B_{12} din complexele alimentare este cauza cea mai frecventă a malabsorbţiei acestei vitamine. Bacteriile colonizate la nivelul intestinului proximal pot consuma aportul alimentar de vitamină B_{12}. Malabsorbţia acidului folic este mult mai rară, poate apare izolat sau asociată cu tulburările absorbţiei vitaminei B_{12} şi se datorează aportului alimentar insuficient şi suprapopulării bacteriene, sau excluderii din circuit a duodenului, zonă de intensă absorbţie a acidului folic (16, 14, 26).

Malabsorbţia fierului

Malabsorbţia fierului este comună după gastrectomia parţială, precum şi după vagotomia tronculară şi selectivă (14, 16, 34, 35). Studiile de cinetică a fierului au demonstrat apariţia malabsorbţiei fierului după toate tipurile de intervenţie, fiind totuşi mai exprimate după rezecţie. Malabsorbţia fierului recunoaşte cauze multiple, una din ele fiind scăderea secreţiei gastrice acide, deşi corelaţia dintre gradul scăderii secreţiei acide şi tulburările absorbţiei fierului nu este întotdeauna pozitivă. O cauză mai importantă este accelerarea tranzitului intestinal, care reduce timpul de contact al acestui element cu mucoasa absorbtivă. Deficitul de fier poate apare izolat sau asociat cu malabsorbţia vitaminei B_{12} şi a acidului folic, intricînd patogenia anemiilor după chirurgia gastrică.

Complicaţiile după intervenţii chirurgicale gastro-duodenale

Modificările funcţionale gastrice, pancreatice, intestinale descrise mai sus condiţionează apariţia unor manifestări clinice, variabile în ceea ce priveşte patogenia, momentul apariţiei, severitatea şi evoluţia lor clinică. Complicaţiile postoperatorii se clasifică, după majoritatea autorilor, în imediate — deobicei de natură chirurgicală — şi tardive, oferind o paletă largă de morbiditate cronică după chirurgia tractului digestiv superior (36, 15, 50, 35).

Complicaţiile postoperatorii imediate

Hemoragia intraluminală

Hemoragia intraluminală apare frecvent în primele 1—2 zile de la intervenţie, în cazul gastrectomiei parţiale şi se evidenţiază prin prezenţa sîngelui în aspiratul gastric, în cazul în care este redusă cantitativ, sau prin semnele comune ale hemoragiei digestive superioare dacă este majoră (15). Sediul cel mai obişnuit al hemoragiei este zona anastomotică, iar cauzele sînt multiple. Cel mai frecvent cauza hemoragiei este sutura defectuoasă sau ligatura vasculară insuficientă, iar dacă hemoragia este masivă destinderea bontului gastric poate forţa zona de sutură, întreţinînd astfel sîngerarea (14). Mai rar, coexistenţa unei diateze hemoragice favorizează apariţia complicaţiilor hemoragice. O sursă importantă a hemoragiei este persistenţa ulceraţiei, sîngerarea putînd proveni deopotrivă dintr-un ulcer gastric sau duodenal nerezecat. Rareori, recurenţa ulceroasă poate apare şi sîngera postoperator (14). Eroziunile gastrice postoperatorii reprezintă o

altă eventualitate de hemoragie digestivă superioară.

Atitudinea terapeutică în aceste cazuri însumează mijloace medicale, inclusiv hemostaza endoscopică prin fotocoagulare cu raze laser (22), iar acolo unde se impune, intervenția chirurgicală, ocazie cu care se practică vagotomia sau completarea rezecției. Hemoragiile postoperatorii precoce, care apar după vagotomie completată cu operații de drenaj sau antrectomie, au aceeași etiologie ca și cele după gastrectomia parțială. Totuși, hemoragiile sînt mai rare după vagotomie, care se consideră a fi o operație hemostatică, prin faptul că secționarea nervilor vagi duce la dezvoltarea șunturilor arterio-venoase, cu reducerea fluxului sanguin al mucoasei, modificări hemodinamice ce au fost verificate și pe animale (51). Din acest motiv, vagotomia este intervenția de elecție în cazul ulcerelor hemoragice.

Hemoragia extraluminală

Hemoragia extraluminală poate apare prin lezarea vaselor sau a organelor de vecinătate în cursul intervenției și se poate manifesta prin constituirea unor hematoame, sau prin sîngerare în cavitatea retroperitoneală. În cursul disecției nervilor vagi, manoperă destul de laborioasă, ligatura deficitară sau lezarea vascularizației poate produce hemoragie intra- sau postoperatorie, uneori chiar fatală (57). Lezarea vaselor esofagiene sau ruptura unor varice esofagiene preexistente este o cauză mai rară a hemoragiei. Cel mai des sînt lezate artera gastrică stîngă și artera pancreatico-duodenală superioară (14). Hemoragia extraluminală poate apare și prin ruptura peretelui abdominal subcutanat, dînd uneori colecții subfrenice voluminoase (57). Lezarea intraoperatorie a splinei apare în 1—4% din cazuri, fiind observată atît după gastrectomia parțială cît și după vagotomie și poate produce hemoragii intra- sau postoperatorii reclamînd splenectomia. Lezarea ficatului poate duce la hematoame subcapsulare hepatice sau revărsat peritoneal sanguinolent sau biliar, eventualitate rară, dar gravă (57).

Sughițul

Sughițul nu reprezintă o complicație precoce majoră a chirurgiei gastrice. Apariția lui este condiționată de iritația nervului frenic, distensia bontului gastric, tulburările hidroelectrolitice și, mai rar, poate fi expresia unui abces subfrenic (15).

Eructațiile și vărsăturile

Eructațiile și vărsăturile postoperatorii sînt consecința hipoclorhidriei instalate brusc, dar și a greșelilor de alimentație; apar mai frecvent à jeun după vagotomie și se corectează printr-o alimentație cu solide (51).

Pancreatita acută postoperatorie

Pancreatita acută postoperatorie este o complicație majoră, care survine cu o frecvență de 0,8—2% după gastrectomia parțială și 0,2—0,4% după vagotomie (14, 15, 26) și este fatală în 50% din cazuri. Apare în a doua sau a treia zi postoperator, bolnavul devenind uneori icteric, prezentînd dureri în etajul abdominal superior, vărsături incoercibile, febră, stare de șoc. Diagnosticul biologic este uneori dificil, deoarece creșterea moderată a enzimelor pancreatice în ser este obișnuită după intervenții pe stomac (50). Pancreatita postoperatorie diferă patogenetic de pancreatita acută hemoragică și/sau necrotică, prin faptul că se datorează lezării directe a pancreasului în cursul inter-

venţiei, în urma disecţiei marii curburi şi/sau a rezecţiei ulcerelor penetrante în pancreas. Tabloul pancreatitei poate fi determinat şi de lezarea canalului Wirsung, cu vărsarea directă a sucului pancreatic în cavitatea peritoneală, sau a canalului Santorini, situat uneori în vecinătatea duodenului şi deosebit de vulnerabil. În aceste cazuri se declanşează de fapt nu o pancreatită, ci o peritonită (15). Obstrucţia ansei aferente, prin refluxul duodeno-pancreatic, poate determina însă forma tipică a pancreatitei hemoragico-necrotice. Lezarea vaselor pancreatice, staza duodenală postoperatorie şi spasmul orificiului canalului Wirsung reprezintă alţi factori implicaţi în apariţia pancreatitei postoperatorii (14).

Icterul postoperator

Icterul postoperator, de intensitate variabilă, poate apare după gastrectomii parţiale prin mecanisme variate: hemoliză intravasculară, ocluzia căilor biliare prin edem postoperator, insuficienţa hepatică acută, mobilizarea unui calcul preexistent, ligatura din greşală a coledocului (15).

Disfagia şi cardiospasmul

Disfagia şi cardiospasmul apar după vagotomie datorită tulburărilor de motilitate, pe care această intervenţie le induce, fiind demonstrate manometric la animale şi la om (14). Deobicei aceste tulburări sînt tranzitorii, iar frecvenţa lor, greu de stabilit datorită interpretării variabile a manifestărilor clinice, este apreciată între 0,5—17% (51). Hernia hiatală şi refluxul gastro-esofagian postoperator contribuie la apariţia disfagiei (14). Mai rar (0,5—1%), disfagia este expresia perforaţiei esofagului şi survine în cursul preparării trunchiurilor vagale, putînd fi letală (57). Manevrele chirurgicale intempestive pot produce edemul peretelui esofagian şi lezarea plexului autonom. Refluxul esofagian, obiectivizat prin manometrie şi testul perfuziei acide (Bernstein), apare după vagotomie tranzitor, datorită modificărilor topografice ale mijloacelor de fixare cardio-tuberozitare şi reducerii tonusului sfincterului esofagian inferior (51) Disfagia apare după 3—5 zile de la intervenţie şi se rezolvă în 7—10 zile, persistenţa ei fiind consecinţa stenozei, care apare ca urmare a traumatismului chirurgical, edemului sau hematomului (51, 14).

Leziunile pleurale

Leziunile pleurale apar rar după vagotomie (0,5%) (57) şi se manifestă prin pleurezii hemoragice sau chiloase (datorate lezării ductului toracic), care, la rîndul lor, pot produce atelectazii şi pneumonii (57). Asocierea cu leziunile esofagiene este obişnuită.

Infecţiile postoperatorii

Infecţiile postoperatorii reprezintă complicaţii extrem de grave, peritonita fiind complicaţia infecţioasă majoră. Sursa infecţiei poate fi exogenă, momentul contaminării fiind însăşi intervenţia, sau endogenă, cînd germenii nasofaringieni îşi găsesc drumul la nivelul plăgii (15). Dehiscenţa suturii la nivelul anastomozei sau a piloroplastiei reprezintă o altă cale de realizare a peritonitei, favorizată şi de suprapopularea bacteriană a anselor jejunale, cînd nu se mai exercită rolul de barieră antimicrobiană al sucului gastric; coexistenţa fistulelor, a diabetului zaharat şi a afecţiunilor hepatice favorizează colonizarea excesivă a germenilor (6, 15). Peritonita poate fi generalizată sau localizată, cu formare consecutivă de

abcese subfrenice, mai frecvente după gastrectomia parţială cu formare de ansă oarbă. Inflamaţia peritoneală se poate produce şi prin leziuni pancreatice şi biliare (peritonită pancreatică sau biliară), suprainfecţia producîndu-se ulterior. Altă modalitate de realizare a peritonitei este lezarea colonului cu fistulizare ulterioară (15).

O altă complicaţie de natură infecţioasă a chirurgiei gastro-duodenale este enterocolita pseudomembranoasă, care se manifestă clinic prin febră, meteorism abdominal, diaree, vărsături, uneori colaps, iar morfologic printr-o infiltraţie inflamatorie difuză a peretelui intestinal, cu necroză şi formare de pseudomembrane. Dezvoltarea enterocolitei pseudomembranoase a fost pusă în legătură cu utilizarea antibioticelor cu spectru larg, care, prin modificarea florei intestinale, permit proliferarea unor germeni patogeni. Iniţial stafilococii au fost incriminaţi, dar actualmente se ştie că agentul etiologic al acestei complicaţii este endotoxina germenului Clostridium difficile, cu efect citotoxic asupra epiteliului mucoasei colonului (10).

Complicaţiile mecanice

Complicaţiile mecanice reprezintă manifestări postoperatorii imediate ce pot apare sub diferite aspecte:

— Disfuncţia stomală: în primele zile postoperator evacuarea gastrică este încetinită, după care treptat se normalizează. În aceste zile, bolnavul poate prezenta vărsături, datorită edemului gurii de anastomoză, care apare deopotrivă după anastomoza de tip Billroth I şi Billroth II, apariţia disfuncţiei stomale fiind imprevizibilă (50). Inflamaţiile peritoneo-epiploice de vecinătate, tulburările hidro-electrolitice coexistente şi hipoproteinemia contribuie la apariţia acestor tulburări de evacuare gastrică. Reapariţia marginală a ulcerului poate întreţine disfuncţia stomală. Reechilibrarea hidro-electrolitică cu aspiraţie gastrică rezolvă disfuncţia edematoasă în cîteva zile, dar uneori vărsăturile pot persista 30—40 de zile, necesitînd reexplorarea chirurgicală.

— Obstrucţia ansei aferente: ansa aferentă este constituită dintr-un segment de lungime variabilă, incluzînd duodenul şi jejunul, segmente în care se descarcă zilnic o cantitate de 1—1,5 l de sucuri digestive. Drenajul insuficient al acestei porţiuni apare în 1% din cazuri după anastomoza de tip Billroth II, uneori producîndu-se distensia acută cu „explozia" duodenului. Se pare că anastomoza antecolică favorizează apariţia obstrucţiei. Hernierea ansei aferente între zona anastomotică şi colonul transvers, volvulusul, compresiunea extrinsecă, hipotonia datorită denervării reprezintă posibilităţi mecanice de realizare a acestei complicaţii (50). Clinic se manifestă prin dureri intense în epigastru, vărsături — fără conţinut biliar datorită obstrucţiei —, stare de şoc, uneori icter; mortalitatea acestei complicaţii este relativ ridicată, rezolvarea fiind exclusiv chirurgicală (50).

— Ocluzia intestinală postoperatorie poate interesa ansa aferentă, eferentă sau ambele, reprezentînd o complicaţie de temut datorită tulburărilor hidro-electrolitice pe care le antrenează (15, 27). Ocluziile de natură mecanică ale segmentului proximal trebuie diferenţiate de cele distale, dinamice, ce nu sînt corelate întotdeauna cu extinderea şi dificultatea intervenţiei, ci se datorează atoniei reflexogene a peretelui intestinal (27). Coexistenţa peritonitei favorizează apariţia ileusului.

Ocluzia proximală poate lua naştere prin aderenţe jejunale la mezo-

colon, invaginare jejunală anterogradă sau retrogradă cu gangrenare consecutivă, invaginare jejuno-gastrică instalată acut sau cronic-recidivant, hernierea anselor jejunale după zona anastomotică, cu compresiunea ansei eferente (15, 26). Ocluzia apare deobicei în primele 1—2 săptămîni după intervenție, dar uneori survine după ani de zile de la operație (15). Clinic se realizează tabloul subocluziei sau ocluziei intestinale de tip înalt, cu dureri severe în etajul abdominal superior, meteorism, vărsături lichidiene, apoi sanguinolente, tulburări hidro-electrolitice, circulatorii, respiratorii și acido-bazice, antrenînd, dacă nu se intervine, instalarea stării de șoc și a peritonitei (27).

Fistulele

Fistulele pot apare la orice nivel al suturilor esofagului, stomacului sau duodenului. Fistulizarea se produce prin necroza parțială sau totală a unuia dintre cele 2 capete ale anastomozei, prin tracțiune la nivelul liniei de sutură, infecția plăgii, hematom intramural, capacitate redusă de vindecare a țesuturilor (neoplazici, diabetici etc.). Frecvența fistulizării este de 0,5—1,5%, variind după tipul anastomozei și tehnica intervenției. După localizare, fistula poate fi gastrică (prin dezunire datorită tehnicii defectuoase de sutură, distensia bontului gastric, edemul gurii de anastomoză, hematom), duodenală (terminală sau laterală), favorizată de lipsa peritoneului, datorindu-se factorilor tehnici, funcționali și nutriționali, sau leziunilor pancreatice. Dehiscența apare după 4—5 zile de la operație, rareori mai precoce sau mai tardiv, și se manifestă prin dureri intense, cu localizare variabilă în funcție de sediul fistulei, febră, frisoane și semnele peritonitei. Fistulele mici prezintă o evoluție benignă, cicatrizîndu-se în cîteva zile, cele cu debit mare prezintă însă o evoluție severă, ridicînd uneori serioase probleme terapeutice (15).

Complicațiile ischemice

Complicațiile ischemice postoperatorii sînt obișnuit rare, deoarece irigația stomacului este abundentă și astfel constituită anatomic încît ligatura unui trunchi se compensează prin anastomozele existente între arterele gastrice, gastro-epiploice, splenice și pancreatico-duodenale. Rezecția gastrică sau vagotomia reduc vascularizația stomacului, în cazul existenței unei rețele normale de anastomoze reducerea fiind suportată fără consecințe. În anumite condiții anatomo-topografice însă, în urma intervenției survine necroza ischemică a peretelui gastric, realizînd o complicație rară, dar deosebit de gravă a chirurgiei gastrice, grevată de o ridicată mortalitate. Arterioscleroza, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat favorizează apariția complicațiilor ischemice (15, 57), la fel ciroza hepatică cu hipertensiune portală și insuficiența renală cronică. Necroza ischemică apare atît după rezecția gastrică (consecutiv ligaturii arterei gastrice stîngi), cît și după vagotomie, care, antrenînd o vasoconstricție arteriolară, reduce fluxul sanguin gastric. Jordan (24) citează după 4 557 de vagotomii proximale selective 7 cazuri de necroză a curburii mici, complicația fiind letală la 3 bolnavi. Hematemeza, peritonita și starea de șoc orientează asupra posibilității necrozei ischemice a peretelui gastric, rezolvarea constînd în relaparotomie imediată, cu îndepărtarea zonei necrotice și reconstituirea continuității tractului alimentar, uneori impunîndu-se gastrectomia totală (15).

Complicaţiile postoperatorii tardive

Orice tip de intervenţie gastro-duodenală duce la alterarea funcţiei secretorii şi motorii a stomacului şi la modificări funcţionale ale organelor de vecinătate. Prin interferenţa acestor tulburări, în funcţie de posibilităţile de compensare şi de adaptare ale tractului alimentar, iau naştere o serie de complicaţii postoperatorii tardive, constituind entităţi clinice distincte, cu particularităţi clinico-evolutive şi patogenetice complexe, uneori marcate de multiple lacune privind mecanismul lor de producere. Inconsistenţa cunoştinţelor fiziopatologice este dovedită şi de existenţa unei literaturi de referinţă foarte vaste, adeseori confuză şi contradictorie.

Complicaţiile inflamatorii

Complicaţiile inflamatorii sînt frecvente după intervenţiile gastro-duodenale şi evoluţia histopatologică a leziunilor este accelerată.

Gastrita cronică postoperatorie este una din complicaţiile tardive ale chirurgiei gastrice, a cărei importanţă a fost recunoscută în urma studiilor endoscopice, biopsia seriată a mucoasei conferind singurul criteriu obiectiv al diagnosticului (14, 40, 42). După rezecţie cu anastomoză tip Billroth II, gastrita apare în peste 90% din cazuri, incidenţa fiind ceva mai scăzută după tipul Billroth I, iar după vagotomie cu piloroplastie frecvenţa modificărilor gastrice este mult mai mică, fiind estimată între 20—35% (46). Examenul endoscopic arată o mucoasă gastrică edematoasă, granulară, friabilă, congestionată, iar histopatologia evidenţiază semnele caracteristice ale gastritei atrofice: infiltratul mononuclear al laminei proprii, modificări glandulare degenerativ-atrofice de diferite grade, apariţia zonelor de metaplazie intestinală cu extindere progresivă. Aceste leziuni pot de altfel premerge momentul intervenţiei, mai ales dacă aceasta se practică pentru un ulcer gastric. Tabloul histopatologic al gastritei cronice, apare lent, constituindu-se după mulţi ani de la intervenţie, extinderea procesului făcîndu-se dinspre zona anastomotică spre zona fundică, uneori progresînd spre mucoasa esofagiană. Aceste modificări favorizează apariţia ulcerului peptic postoperator. Modificările atrofice apar şi după diferite tipuri de vagotomie, deoarece suprimarea inervaţiei colinergice induce modificări ale microcirculaţiei şi scade sensibilitatea celulelor parietale şi principale la efectul trofic al gastrinei (11, 51).

Rolul patogenetic principal în gastrita cronică postoperatorie este deţinut de refluxul patologic duodeno-gastric, recunoscut iniţial de Du Plessis (40) şi investigat ulterior de Davenport. Funcţia pilorică intactă este bariera principală care previne în condiţii normale apariţia refluxului duodeno-gastric. Chirurgia gastrică convenţională îndepărtează bariera pilorică, fie prin rezecţia zonei pilorice, fie prin dilatarea artificială a orificiului piloric (piloroplastia), precum şi prin alterarea motricităţii pilorice datorită denervării (46). Prin suspendarea barierei pilorice, conţinutul alcalin duodeno-pancreatic vine în contact cu mucoasa gastrică, exercitîndu-şi efectul nociv. Dintre componenţii sucului duodeno-pancreatic importanţă patogenică au sărurile biliare, fosfolipaza A şi mai ales lecitina, care sub influenţa microorganismelor se hidrolizează generînd lizolecitina, cu efect citopatic asupra epiteliului gastric. Rezultatul acestui efect este alterarea barierei mucoasei gastrice care permite retrodifuziunea ionilor de hidrogen şi iniţierea mo-

dificărilor inflamatorii şi atrofice (42, 46). Prin utilizarea acizilor biliari marcaţi radioactiv, sau prin măsurarea concentraţiei fosfolipidelor din sucul gastric, s-a demonstrat creşterea semnificativă a refluxului duodeno-gastric, creştere constantă şi exprimată după gastrectomia parţială şi mai moderată după vagotomie. Corelaţia dintre concentraţia lizolecitinei din lichidul gastric şi gradul modificărilor histopatologice este pozitivă, atît după rezecţie cît şi după vagotomie. Intervenţiile gastrice, reducînd secreţia gastrică acidă, favorizează colonizarea germenilor ce se găsesc în mod normal în flora bucală şi colonică, nivelul lizolecitinei fiind corelat cu creşterea pH-ului intragastric şi intensitatea colonizării bacteriene (46, 51). Toxinele bacteriene pot contribui şi ele la apariţia leziunilor inflamatorii (46). Vagotomia selectivă şi proximală selectivă, prin păstrarea inervaţiei şi motricităţii antropilorice, face ca frecvenţa, intensitatea şi extinderea modificărilor gastrice să fie mai atenuate.

Esofagita de reflux este consecinţa modificărilor inflamatorii induse de refluxul alcalin la nivelul esofagului. Cu cît rezecţia este mai extinsă, frecvenţa esofagitei este mai mare, iar după gastrectomia totală esofagita apare în 53% din cazuri (26). După diferitele tipuri de vagotomii, esofagita de reflux coexistă deobicei cu gastrita cronică, apărînd în 10—20% din cazuri (42). Apariţia esofagitei este favorizată de coexistenţa herniei hiatale, ce poate premerge intervenţia sau, mai rar, poate apare ca o consecinţă a operaţiei (26, 57).

Gastrita postoperatorie poate fi silenţioasă clinic, sau se manifestă cu o simptomatologie adeseori necaracteristică. Durerea epigastrică, cînd apare, este persistentă, agravată de alimentaţie şi nu cedează după alcaline. Vărsăturile bilioase sînt mai caracteristice şi trebuie diferenţiate de cele apărute în cazul sindromului ansei aferente. Simptomatologia clinică nu este întotdeauna concordantă cu prezenţa, severitatea şi extinderea gastritei cronice. Modificările atrofice gastrice accentuează deficitul de factor intrinsec şi contribuie la malabsorbţia vitaminei B_{12}. Terapia medicamentoasă vizează protecţia mucoasei gastrice prin pansamente gastrice, neutralizarea componenţilor refluxului duodeno-gastric (colestiramină) şi regim restrictiv alimentar, avînd rezultate incerte. O bună parte a cazurilor necesită reintervenţie, prin care se urmăreşte derivarea lichidelor duodeno-pancreatice în aval de bontul gastric, ceea ce se poate realiza prin conversiunea anastomozei Billroth II în jejuno-jejunostomie sau Billroth I, efectuarea ansei după metoda Roux. Rezultatele sînt pozitive în 85—95% din cazuri (42, 45).

Jejunita apare frecvent după intervenţii gastrice, fiind localizată pe un segment de 20—30 cm distal de anastomoză. Mucoasa jejunală apare macroscopic edemaţiată, granulară, iar microscopic prezintă modificări inflamatorii şi degenerative ale epiteliului vilozitar. Motilitatea jejunală devine accelerată şi necoordonată. Uneori pot apare pierderi albuminice, realizîndu-se o adevărată enteropatie cu pierdere de proteine. Persistenţa secreţiei gastrice acide şi tulburările de evacuare gastrică favorizează apariţia jejunitei (26).

Carcinomul bontului gastric

Carcinomul bontului gastric reprezintă o problemă particulară, dar legată de modificările inflamatorii atrofice postoperatorii. Incidenţa carcinomului de bont este diferit apreciată de autori. Iniţial s-a considerat că ulcerul duodenal se asociază excepţional de rar cu carcinomul ga-

stric, dar astăzi este clar că ulcerul duodenal nu conferă o „imunitate" împotriva dezvoltării carcinomului de bont (38), fiind descrise cazuri de carcinom ce apar la bolnavii operaţi pentru ulcer duodenal. Statisticile mai vechi considerau că frecvenţa carcinomului de bont este mai redusă decît aceea generală a bolii canceroase, datele mai noi însă susţin că incidenţa cancerului de bont este asemănătoare cu aceea a bolii la populaţia generală. Se pare totuşi că anastomoza tip Billroth II favorizează apariţia acestei complicaţii, iar dacă intervenţia s-a efectuat pentru un ulcer gastric, frecvenţa ei este cu ceva mai mare. Intervalul de apariţie este de 5—20 de ani de la intervenţie, iar ca localizare, 2/3 din cazuri sînt situate la nivelul fundului, iar 1/3 în zona anastomotică. Factorii predispozanţi în apariţia carcinomului de bont sînt: aclorhidria, gastrita cronică atrofică, refluxul biliar, colonizarea bacteriană şi iritaţia mecanică a zonei de anastomoză.

Ulcerul peptic postoperator

Ulcerul peptic postoperator (ulcerul anastomotic, recurenţial), reprezintă o complicaţie majoră a chirurgiei gastro-duodenale, dificilă atît pentru bolnav cît şi pentru medic (39), punînd serioase probleme de diagnostic şi tratament. Recurenţa ulcerului este influenţată de tipul operaţiei, terenul bolnavului, afecţiunea pentru care s-a efectuat intervenţia şi asocierea cu alte complicaţii postoperatorii sau alte afecţiuni digestive şi extradigestive (50). În general, recurenţa după gastrectomia parţială efectuată pentru ulcer gastric este excepţională; ulcerul gastric recurenţial după o rezecţie efectuată pentru ulcer duodenal este de asemenea destul de rar. Ulcerul peptic al anastomozei sau cel jejunal, observate după vagotomie sau gastrectomie parţială, reprezintă majoritatea ulcerelor recurenţiale şi apar după intervenţii efectuate pentru ulcer duodenal.

Frecvenţa ulcerului postoperator se apreciază diferenţiat după vagotomie şi gastrectomie parţială, în cadrul acestor tipuri majore existînd diferenţe în funcţie de modalitatea vagotomiei şi, respectiv, de felul refacerii continuităţii tractului digestiv.

Incidenţa ulcerului peptic postoperator după vagotomie este în funcţie de tipul operaţiei (tronculară, selectivă, proximală selectivă). În tabelul XI sînt redate unele cifre privind frecvenţa recurenţei ulceroase după vagotomie. Din datele prezentate în tabel, reiese variabilitatea incidenţei ulcerului peptic postoperator în funcţie de tipul intervenţiei şi de durata urmăririi bolnavilor. Este de remarcat că majoritatea studiilor asupra diagnosticării ulcerului peptic postoperator se bazează pe investigaţii secretorii şi radiologice, ambele marcate de rezultate fals negative şi fals pozitive. Procedeul de elecţie pentru stabilirea exactă a recurenţei ulceroase este însă urmărirea endoscopică (35, 40, 51).

Incidenţa ulcerului peptic postoperator după gastrectomia parţială este în general superioară celei găsite după vagotomie. Astfel, Spiro citează o incidenţă de 5—10% după gastrectomia parţială şi de peste 20% după gastroenteroanastomoza simplă (50). Koelsch dă cifre de 10—25% după anastomoză Billroth I şi 1,8—4,5% după Billroth II (26); Galigher găseşte o incidenţă de 2,6% pe 117 cazuri la care s-a efectuat gastrectomie parţială (cit. 14), Price pe un lot de 1 358 de bolnavi dă o incidenţă de 4,6% iar McClelland de 5,6% (35). Gastrojejunostomia simplă — operaţie de circumstanţă, cu caracter paliativ — este urmată de recidive

TABELUL XI

INCIDENȚA ULCERULUI PEPTIC POSTOPERATOR DUPĂ VAGOTOMIE

Autorul	Tipul intervenției	Anul	Număr cazuri	Durata urmăririi	Incidența recurenței	Bibliografie
Kronborg	Vagotomie tronculară + gastrojejunostomie	1971	83	4 ani	16,5%	cit. 25
Kennedy	Vagotomie tronculară + piloroplastie	1973	246	4 ani	4,8%	25
Kennedy	Vagotomie selectivă + piloroplastie	1974	95	2 ani	2,2%	cit. 30
Johnston	Vagotomie supraselectivă	1974	145	1 an	0%	23
Amdrup	— „ —	1974	126	1 an	1,6%	23
Rossi	— „ —	1980	117	5 ani	4,3%	43
Liedberg	— „ —	1973	80	—	20%	cit. 43
Holle	Vagotomie proximală selectivă+piloroplastie	1977	1 103	—	1,6%	17
Boulet	Vagotomie proximală selectivă	1980	96	6 ani	0,9%	3
Tanner	— „ —	1976	170	4 ani	0%	54
Kronborg	Vagotomie proximală selectivă	1976	50	4 ani	22%	
	Vagotomie proximală selectivă+piloroplastie	1976	50	4 ani	8%	30
Stoica	Vagotomie selectivă + antrectomie	1980	740	—	0%	51
Gavriliu	— „ —	1980	400	—	0%	cit. 51

în 30—40% din cazuri (35,39). Statisticile oferă rezultate foarte variabile ca de altfel și după vagotomie, din cauza diferențelor tehnice ale intervențiilor, duratei urmăririi bolnavilor, lipsei de omogenitate și numărului diferit al bolnavilor studiați.

Apariția ulcerului peptic postoperator este influențată de o serie de factori, printre care:

— Sediul ulcerului pentru care s-a efectuat intervenția influențează apariția recurenței, în sensul că probabilitatea reapariției ulcerului este mult mai mare după o operație efectuată pentru ulcer duodenal și mai redusă după intervenții pentru ulcer gastric (14);

— Vechimea anamnestică a ulcerului și eventualele complicații (hemoragie, perforație) își vor găsi expresia în evoluția postoperatorie: complicațiile sînt relativ mai frecvente în cazurile cu evoluție îndelungată (peste 10—15 ani) și complicații hemoragice sau perforație în antecedente (3); această constatare se referă nu numai la reapariția mai frecventă a ulcerului, dar și la alte complicații tardive.

— Sexul influențează recurența ulceroasă, care apare cu precădere la bărbați, proporția dintre bărbați și femei fiind și mai mare decît în cazul ulcerului duodenal.

— Nivelul preoperator al secreției gastrice acide se corelează statistic semnificativ cu cel postoperator, bolnavii hipersecretori preoperator avînd tendința să devină hipersecretori și după intervenție (14, 51), iar prezența clorhidriei fiind un factor central și în patogenia ulcerului peptic postoperator. Vagotomia in-

completă și inadecvată, respectiv, rezecția insuficientă, duc la persistența hiperacidității, ceea ce constituie o adevărată invitație la recurență. Tipul anastomozei după gastrectomia parțială sau antrectomia în completarea vagotomiei, condiționează de asemenea apariția recurenței ulceroase, inițiind în unele cazuri refluxul duodeno-gastric și expunînd mucoasa jejunală la efectul secreției gastrice acide.

— Intervalul dintre momentul intervenției chirurgicale și recurența ulcerelor este variabil, existînd cazuri de recurență precoce (în primele 2 săptămîni de la operație) și tardive (după decenii de la intervenție). Incidența recurenței în statisticile cumulative crește cu timpul, datorită însumării unor factori patogenetici ce interacționează în timp (revenirea secreției acide după vagotomie, modificările atrofice ale mucoasei, prezența altor complicații tardive) (14,35). În schimb, evoluția clinică și tendința la complicații a ulcerelor recurențiale este cu atît mai severă cu cît apar mai precoce după prima intervenție.

Patogenia ulcerului peptic postoperator nu diferă esențial de aceea a ulcerului gastro-duodenal în general, dar ponderea și dinamica intervenției unor factori prezintă unele particularități. Patogenia ulcerului peptic postoperator și a ulcerelor gastro-duodenale are comun interacțiunea dintre factorii de agresiune clorhidro-peptici și factorii de apărare. Chirurgia digestivă se adresează factorului de agresiune, reducînd secreția gastrică acidă, dar influențează în mod indirect și factorii de protecție. În caz optim, inducerea chirurgicală a aclorhidriei absolute sistează ulcerogeneza.

Persistența secreției gastrice acide după gastrectomie parțială sau vagotomie, reprezintă factorul central în patogenia ulcerului recurențial. De aceea, urmărirea postoperatorie a secreției gastrice acide are o importanță deosebită din punct de vedere patogenetic și diagnostic. Nu există o limită valorică sub care apariția ulcerului recurențial să fie exclusă și nici o limită superioară peste care reapariția ulcerului să fie obligatorie. De fapt, o bună parte dintre bolnavii operați își păstrează capacitatea acidosecretorie la un nivel oarecare, fără să facă ulcer peptic postoperator. Astfel, în timp ce proporția generală a bolnavilor care fac recurență ulceroasă este de 5—10%, proporția celor care își mențin capacitatea de a secreta acid clorhidric este de 34—40% (14,26). La bolnavii operați prin diferitele procedee de vagotomie, testul Hollander efectuat după 10—14 zile postoperator este negativ în peste 80% din cazuri. Pozitivitatea testului Hollander se instalează obișnuit pe parcurs, astfel încît după vagotomie proximală selectivă proporția de bolnavi cu răspuns negativ la insulină scade la 50%, iar după 5 ani, la 40% (33). Deși recurența ulceroasă este mai frecventă în grupa bolnavilor cu răspuns postinsulinic pozitiv, negativitatea testului — dar cu persistența, la un nivel scăzut, a secreției acide — nu exclude apariția recidivei ulceroase. De aceea, valoarea predictivă a acestui test este limitată în practică (8, 11, 20, 24, 44, 50).

La bolnavii cu ulcer peptic postoperator, secreția bazală acidă este de obicei peste 2 mEq/h, iar cea stimulată întrece adeseori 15 mEq/h (26,39), uneori întîlnindu-se valori de peste 25 mEq/h (26), în timp ce valorile medii postoperatorii la bolnavi fără recurență ulceroasă sînt de 0,6 mEq/h în secreția bazală și 4,6 mEq/h în secreția stimulată (50). Pentru aprecierea capacității secretorii, stimularea cu pentagastrină sau

histamină este mai adecvată decît testul Hollander (20, 50, 40), care nu permite nici aprecierea riscului de a face ulcer peptic postoperator după vagotomie, nici diferenţierea bolnavilor cu ulcer recurenţial de cei fără această complicaţie.

Cauzele persistenţei secreţiei gastrice sînt multiple:

1) Rezecţia insuficientă, prin păstrarea masei celulelor parietale, menţine secreţia acidă capabilă să producă ulcer recurenţial. Extinderea rezecţiei se alege în funcţie de localizarea ulcerului şi valoarea secreţiei gastrice acide, hipersecretorii reclamînd o rezecţie proporţional mai largă, care trebuie să includă şi extirparea întregului antru, pentru a înlătura mecanismul gastrinic al secreţiei acide. Ulcerele care apar după rezecţia inadecvată sînt localizate de regulă distal de anastomoză şi mai rar la nivelul anastomozei sau chiar pe linia de sutură; în aceste cazuri, apariţia lor depinde şi de realizarea tehnică a suturii, materialul folosit pentru sutură (14, 26).

2) Vagotomia incompletă şi inadecvată duce la apariţia ulcerului recurenţial prin următoarele mecanisme:

— vagotomia, deşi completă; nu produce scăderea semnificativă a secreţiei acide, care este întreţinută prin mecanisme noncolinergice (vagotomie completă dar inadecvată);

— secţionarea incompletă a trunchiurilor vagale (vagotomie incompletă şi inadecvată);

— restaurarea secreţiei gastrice acide, fenomen care apare progresiv, începînd după 2—4 luni de la intervenţie, se datorează regenerării fibrelor vagale şi se evidenţiază prin pozitivarea testului Hollander, iniţial negativ. Aceste mecanisme răspund în peste 90% din cazuri de reapariţia ulcerului după vagotomie.

În afară de aceste cauze, care ţin în mod esenţial de performanţa chirurgicală, există o serie de alte mecanisme prin care secreţia gastrică acidă persistă, atrăgînd atenţia asupra coexistenţei altor afecţiuni, suspicionate prin studiul secretor şi diagnosticate prin alte mijloace. Aceste cauze posibile sînt:

3) Hipergastrinemia poate fi cauza reapariţiei ulcerului. Rezecţia gastrică adecvată exclude în mod normal regiunea antrală, sursa principală a gastrinei circulante şi ca urmare gastrinemia bazală şi stimulată scade după gastrectomie parţială (39, 59). Retenţia mucoasei antrale cu ocazia unei anastomoze de tip Billroth II este o cauză importantă a recurenţei ulceroase, deoarece în aceste cazuri, se instalează sau se accentuează hipergastrinemia prin lipsa inhibiţiei eliberării gastrinei de către acidul clorhidric şi, la rîndul ei, hipergastrinemia întreţine hipersecreţia acidă (59). Diferenţierea acestor cazuri de hipergastrinemie faţă de gastrinom este uneori dificilă, chiar şi în cazul aplicării testelor de provocare (testul cu secretină, calciu şi glucagon).

Gastrinemia creşte constant după toate formele de vagotomie, creşterea fiind mai exprimată după vagotomia completă decît după cea incompletă şi mai ales după vagotomia proximală selectivă (59). Completarea vagotomiei cu antrectomie duce la scăderea gastrinemiei, dacă nu este vorba de existenţa unei surse tumorale. Alţi autori (24) însă nu au găsit diferenţe în comportamentul gastrinemiei după diferite tipuri de vagotomie. Creşterea gastrinemiei după vagotomie se datorează probabil îndepărtării fibrelor colinergice inhibitoare şi lipsei inhibiţiei eliberării de gastrină de către acidul clorhidric (17, 24, 59). Complexitatea reglării eliberării de gastrină face ca deter-

minarea gastrinemiei să nu constituie un indiciu asupra calității vagotomiei (completă sau incompletă). Studiul secretor, prin raportarea secreției acide bazale la cea simulată, poate să sugereze existența unei hipergastrinemii (raportul DAB/DAM sub 0,6%) (14, 39, 59). Corect este ca fiecare bolnav cu ulcer recurențial să fie explorat secretor, investigație prin care se pot selecționa bolnavii cu suspiciunea unui sindrom Zollingen-Ellison. Determinarea gastrinemiei la aceștia, utilizînd în cazuri dubioase și testele de provocare, permite identificarea tumorilor pancreatice care explică apariția recurenței ulceroase. De altfel, în afară de cele 2 situații descrise mai sus (antrul izolat reținut și sindromul Zollinger-Ellison), semnificația hipergastrinemiei în patogenia ulcerului peptic postoperator este necunoscută (39). Staza antrală prelungită poate duce uneori la hiperfuncția celulelor G antrale, fenomen dovedit experimental de Dragstedt și confirmat ulterior prin metode imunohistochimice și radiologice (24). Staza antrală favorizează apariția recurenței ulceroase pe versantul gastric.

4) Hiperparatiroidismul latent sau manifest, poate constitui o altă cauză a recurenței ulceroase. Incidența crescută a ulcerului duodenal la hiperparatiroidieni și invers frecvența crescută a hiperparatiroidismului la bolnavii cu ulcer duodenal sînt bine documentate (39, 40). În aceste cazuri, hipercalcemia este factorul care întreține secreția acidă la valori adecvate producerii ulcerului. Determinarea seriată a calcemiei și parathormonului sînt esențiale pentru diagnostic, orientînd atitudinea terapeutică de la o reintervenție gastrică la paratiroidectomie (39).

5) Gastrita cronică postoperatorie, descrisă anterior, favorizează de asemenea apariția ulcerului recurențial gastric.

Factorul principal în patogenia ulcerului peptic postoperator este persistența secreției gastrice acide, dar nu trebuie neglijată nici alterarea mecanismelor de protecție după intervenție. La reducerea mecanismelor de protecție ale mucoasei gastrice contribuie modificările circulatorii cu hipoxia mucoasei, traumatizarea mecanică a mucoasei, reducerea secreției de mucus, instalarea progresivă a gastritei cronice cu alterarea consecutivă a barierei mucoasei gastrice, hipoproteinemia, toți acești factori favorizînd apariția recurenței ulceroase cu localizare gastrică.

Ulcerul peptic postoperator se caracterizează clinic prin apariția acuzelor similare, dar nu identice, cu ulcerul preoperator. Localizarea durerii este în epigastru sau în hipocondrul stîng, ritmicitatea alimentară și sezonieră este însă adeseori modificată, în sensul că alimentele sau antiacidele nu ameliorează durerea iar evoluția sezonieră se șterge. Durerea nocturnă este comună, greața și vărsăturile sînt mai frecvente decît în ulcerul gastric și duodenal. Pierderea ponderală progresivă asociată cu durerea trebuie diferențiată de pierderea în greutate care se stabilează rapid postoperator. Hemoragiile oculte sau manifeste sînt frecvente și contribuie la realizarea anemiei la care contribuie însă și malabsorbția fierului.

Diagnosticul ulcerului peptic postoperator este clinic, morfologic și cauzal. Diagnosticul clinic se bazează pe prezența acuzelor descrise anterior, diagnosticul morfologic se stabilește prin examenul endoscopic și radiologic, iar cel cauzal prin studiul secreției gastrice acide, gastrinemiei, calcemiei, prin care se pot izola factorii care întrețin secreția gastrică acidă (17, 39).

Evoluţia ulcerului peptic postoperator este marcată de complicaţiile comune ale ulcerului gastric şi duodenal: hemoragia, penetraţia şi perforaţia sînt pe primul plan, alături de fistulele jejuno-colice sau gastrojejuno-colice, complicaţii de temut prin malabsorbţia severă pe care o induc (26).

Terapia medicamentoasă a ulcerului peptic postoperator beneficiază de aportul antagoniştilor receptorilor H_2 şi a inhibitorilor anhidrazei carbonice, recent introduşi în practică (19, 40). Cimetidina, în doză de 1,6 g/zi, duce la vindecarea ulcerelor postoperatorii după 6—8 săptămîni de tratament în 50—60% din cazuri. Terapia cu inhibitori ai anhidrazei carbonice (Ulcosilvanil), iniţiată de Puşcaş (40), este o modalitate deosebit de eficace în tratamentul ulcerelor peptice postoperatorii: administrat în doză de 25—30 mg/kg, drogul produce închiderea leziunilor ulceroase după 3—4 săptămîni de tratament în 82—86% din cazuri. Cazurile refractare la terapia medicamentoasă se vor supune reintervenţiei, alegerea tipului de operaţie făcîndu-se în funcţie de localizarea ulcerului recurenţial şi tipul primei intervenţii chirurgicale, procedeul constînd în completarea vagotomiei sau a rezecţiei, sau combinarea acestora, iar în cazul sindromului Zollinger-Ellison gastrectomie totală.

În aproximativ 6% din cazuri reintervenţia este urmată de recurenţa secundară a ulcerului, care nu diferă patogenetic de ulcerul recurenţial primar (14).

Complicaţiile de motricitate

Complicaţiile de motricitate se manifestă prin apariţia unor sindroame postalimentare ce se datorează tulburărilor de evacuare gastrică.

1) **Sindromul dumping** *(sindromul postprandial precoce)* apare cu predilecţie după gastrectomia parţială, dar poate apare şi după vagotomia completată cu o operaţie de drenaj. După rezecţii, sindromul prezent în aproape 50% din cazuri, are caracter tranzitor, ameliorîndu-se progresiv, astfel încît doar în 10% din cazuri va reprezenta o problemă postoperatorie serioasă (26). Manifestările precoce pot coexista cu hipoglicemia postalimentară tardivă. După vagotomia cu antrectomie sau operaţie de drenaj, incidenţa sindromului dumping este apreciată între 14—35%. Extinderea rezecţiei şi tipul anastomozei influenţează apariţia sindromului dumping, acesta fiind de trei ori mai frecvent după anastomoză Billroth II (14). În mod caracteristic, sindromul dumping apare la 3—4 săptămîni după intervenţie şi durează cîteva zile sau săptămîni, rareori durata acuzelor este de luni sau chiar ani de zile. Apariţia sindromului dumping după ani de zile de la intervenţie este foarte rară.

Patogenia sindromului dumping, în ciuda numeroaselor investigaţii efectuate, este neclară. Factorul iniţiator al apariţiei fenomenelor de dumping este ablaţia funcţiei pilorice, prin rezecţie sau operaţie de drenaj, care permite pătrunderea rapidă a alimentelor în segmentul jejunal proximal, mecanism prin care se declanşează reflexe nervoase, cardiovasculare, vasomotorii şi gastro-intestinale (14, 50). În mod normal, pilorul previne încărcarea hiperosmolară a segmentului duodeno-jejunal. În cazul stomacului operat, influxul rapid de lichide hipertonice declanşează reflexe nervoase autonome datorită distensiei jejunale, iar pentru a readuce echilibrul osmotic, lichidul vascular difuzează rapid spre lumenul intestinal, inducînd hipovolemie. Acest mecanism este con-

testat de unii autori, întrucît s-a observat că uneori cantități foarte mici de lichide hipertonice (cîțiva ml) pot declanșa sindromul dumping, iar prevenirea hipovolemiei cu perfuzii de dextran nu împiedică instalarea manifestărilor clinice (36).

Un alt mecanism este eliberarea substanțelor vasoactive, de tipul serotoninei și bradikininei (26, 35) răspunzătoare de apariția fenomenelor vasomotorii. Alți factori incriminați în patogenia sindromului dumping sînt hipopotasemia postalimentară — confirmată clinic și electrocardiografic — și creșterea rapidă după 30—35 de minute a glicemiei, ce declanșează un veritabil șoc hiperglicemic (50). În practică probabil se întîlnesc mecanisme intricate de declanșare a sindromului dumping.

Simptomatologia sindromului dumping constă din semne vasomotorii, datorate hipovolemiei și manifestate prin hipotensiune, tahicardie, transpirații, tremurături, cîteodată sincopă, paloare, eritem (datorit eliberării serotoninei) și semne gastro-intestinale — durere epigastrică, grețuri, vărsături și diaree (36, 26, 50). Acuzele se instalează la cîteva minute după alimentație și sistează după 20—40 de minute sau o oră. În majoritatea cazurilor, acuzele au tendința să se amelioreze spontan sau sub influența reglementării alimentației. Prevenirea sindromului dumping se poate face prin evitarea ingerării de lichide înainte sau după mîncare, evitarea consumării dulciurilor concentrate. Consumul de lapte poate induce sindromul dumping și se asociază cu carența de dizaharidaze, care poate fi relevată de intervenția chirurgicală (35). Alimentele solide, cu conținut crescut de proteine și lipide, sînt mai bine tolerate. Anticolinergicele și antiserotoninergicele (metisergid, ciproheptadina), insulina în doze mici sau tolbutamidul, acționînd asupra unor verigi patogenetice, pot produce ameliorări simptomatice (14, 50). Totuși, unii bolnavi cu acuze de durată și intense ajung la intervenții de corecție (rezecția ansei aferente, îngustarea orificiului anastomotic, conversiunea gastrojejunostomiei în gastroduodenostomie, transpoziția jejunală) (14, 45).

Sindromul stomacului mic, o altă manifestare a sindromului postprandial precoce, apare după rezecții extinse, se manifestă prin senzația postalimentară de plenitudine, grețuri, vărsături și se datorează distensiei exagerate a bontului gastric mic printr-o alimentație inadecvată cantitativ. Uneori se poate asocia cu sindromul dumping și dispare dacă bolnavul se alimentează fracționat (35).

2) **Sindromul postprandial tardiv** *(hipoglicemia postalimentară tardivă)* apare la bolnavii cu stomac operat la 90—240 minute după alimentație, cu precădere după alimente cu conținut ridicat de glucide și se manifestă prin semnele hipoglicemiei: transpirații, senzație de slăbiciune, palpitații, tremurături, obnubilare sau pierderea conștienței. La persoane susceptibile, simptomatologia poate fi reprodusă prin efectuarea testului oral de încărcare cu glucoză. Urmărirea curbei glicemiei a demonstrat că este vorba de o hipoglicemie reactivă. La bolnavii cu stomac rezecat, după administrare de glucoză glicemia crește după 30—40 minute, atingînd valori de 300—400 mg/100 ml, această creștere rapidă fiind urmată de scăderea abruptă a glicemiei la valori de 30—40 mg/100 ml, ca rezultat al eliberării de insulină (50). Simptomatologia se poate obiectiviza prin testul sensibilității la insulină (testul Smith-Fraser): dacă după administrarea de insulină în doză de 0,1 U/kg corp, suma valorilor glice-

miei recoltate la 60, 90 și 120 minute este sub 100 mg/100 ml se poate afirma existența sindromului postprandial tardiv (26).

Evacuarea rapidă a soluțiilor cu conținut ridicat de zaharuri în jejun se consideră a fi factorul patogenetic central, declanșînd o hiperglicemie ce duce la rîndul ei la eliberarea crescută de insulină (35). Participarea altor hormoni gastro-intestinali — stimularea eliberării de insulină prin GIP, inhibiția glucagonului prin GIP — este deocamdată insuficient argumentată. Se pare că acest sindrom este mai frecvent după vagotomie decît după gastrectomia parțială, vagul intervenind în eliberarea unor hormoni gastro-intestinali (36). Hipoglicemia, la rîndul ei, stimulează medulosuprarenala, care eliberează catecolamine răspunzătoare de apariția manifestărilor clinice. Amploarea manifestărilor clinice depinde mai mult de sensibilitatea individuală la catecolamine decît de nivelul absolut al glicemiei (14).

3) **Diareea** reprezintă o problemă comună după intervențiile chirurgicale gastro-duodenale, dar rareori este persistentă și supărătoare. Datorită frecvenței sale, Spiro consideră diareea ca un tribut plătit de bolnav pentru dispariția durerii ulceroase (50). Diareea este mult mai frecventă după vagotomie decît după rezecție. Statisticile cumulative indică o frecvență a diareei de peste 50% după vagotomii, persistența sindromului diareic nu s-a observat însă decît în 5% din cazuri. Studiile mai noi (36), indică o frecvență egală a diareei după gastrectomie parțială și vagotomie. Incidența sindromului diareic diferă în funcție de tipul vagotomiei, fiind de 26,6% după vagotomia tronculară cu piloroplastie (5) și mult mai redusă după vagotomia selectivă (3—6%) (25) și supraselectivă (1,8—3%) (43). Sindromul diareic poate apare episodic sau poate fi permanent, fiind de severitate variabilă, de la apariția scaunelor mai moi pînă la diareea profuză, antrenînd tulburări hidro-electrolitice. Bolnavii cu colopatii antecedente sau colecistectomie premergătoare vagotomiei sînt predispuși a face sindrom diareic după intervenția gastrică. O situație particulară este sindromul Zollinger-Ellison nedepistat, unde vagotomia sau rezecția efectuate în locul gastrectomiei, amplifică sindromul diareic caracteristic acestei boli. Bolnavii constipați anterior se bucură după vagotomie de beneficiile intervenției.

Patogenia diareei este complexă și incomplet cunoscută, în prezent acordîndu-se importanță următoarelor mecanisme:

— Evacuarea gastrică accelerată (care apare după vagotomia tronculară, combinată cu operații de drenaj sau antrectomie, vagotomia proximală selectivă + operație de drenaj, dar și după rezecția gastrică) se consideră a fi principalul mecanism patogenetic (14, 36, 50, 51), deoarece inundarea postalimentară a jejunului cu cantități mari de lichide hipertonice depășește capacitatea absorbtivă a epiteliului intestinal, astfel încît o cantitate importantă de apă ajunge neabsorbită în colon. În mod particular, bolnavii cu vagotomie și diaree au o evacuare gastrică mai rapidă decît cei cu vagotomie dar fără diaree (36). Limitarea vagotomiei prin selectivitatea ei antrenează o accelerare mai modestă a evacuării gastrice, explicînd totodată incidența sensibil mai redusă a diareei după aceste procedee. Fodor și Dumitrașcu (cit. 51) consideră că diareea apare datorită întreruperii controlului vagal asupra motilității intestinale, tulburare ce este trecătoare. Deși, în consens cu majorita-

tea autorilor, evacuarea gastrică accelerată se consideră a fi mecanismul unic al diareei postvagotomice, o serie de factori adiționali pot interveni în perioada postoperatorie, favorizînd apariția diareei:

— Malabsorbția lipidelor, prin insuficiența pancreatică relativă și steatoreea pe care o condiționează, poate contribui la apariția diareei, care poate exista însă și independent de ea;

— Modificarea microbismului gastro-intestinal s-a argumentat consistent prin determinarea florei gastrointestinale înainte și la diferite intervale după intervenție (51). Determinările au demonstrat o colonizare bacteriană intensă, care apare postoperator după 15 zile — 3 luni, fenomen favorizat de aclorhidrie și deficiența enzimatică duodeno-pancreatică postoperatorie. De altfel, la o parte din cazuri s-au izolat din scaun germeni patogeni (salmonele, stafilococi, piocianic etc.), aceste cazuri evoluînd cu diaree acută severă (51). Revenirea progresivă a secreției gastrice acide și adaptarea funcțională bilio-pancreatică la condițiile postoperatorii duc la scăderea populației bacteriene;

— Modificările morfologice de tip inflamator ale epiteliului intestinal, evidențiate inconstant după intervenție, pot contribui la alterarea funcției absorbtive intestinale (26, 36);

— Alterarea metabolismului acizilor biliari după vagotomie, consecință a vagotomiei și/sau a dismicrobismului gastro-intestinal, este prezentă la o parte din bolnavi și constă în eliminarea crescută de acizi biliari prin fecale (36, 51). În cazul gastrectomiei parțiale, aceste tulburări sînt favorizate de refacerea tractului alimentar cu păstrarea ansei aferente;

— Intervenția gastrică poate demasca o carență latentă de dizaharidaze, condiție diaretogenă ce trebuie căutată și diferențiată la bolnavii cu stomac operat, diaree și intoleranță la glucide; de asemenea după intervenția chirurgicală se poate releva o enteropatie glutenică (26, 50).

4) Sindromul de ansă aferentă este o complicație mecanică ce survine după gastrectomia parțială cu anastomoză gastrojejunală termino-laterală sau după vagotomia cu antrectomie și anastomoză gastro-jejunală. În urma intervenției pot surveni o serie de factori ce produc obstrucția cronică a ansei aferente: construcția chirurgicală defectuoasă a ansei, ansa aferentă prea lungă, tortuoasă, oblicitatea redusă a liniei de rezecție ce nu permite evacuarea ansei, obstrucția extrinsecă a ansei prin bride, aderențe. Ca o consecință a obstrucției apare staza secrețiilor digestive la nivelul ansei, iar staza intraluminală favorizează proliferarea germenilor de origine intestinală. În mod normal, colonizarea intestinului subțire proximal este moderată și constă din: enterococi anaerobi, lactobacili, fungi, stafilococi și streptococi nepatogeni, germeni derivînd și din flora bucală, întrucît nivelul lor crește după alimentație (6). Majoritatea germenilor ingerați prin alimente sînt distruși sub acțiunea salivei și, mai ales, a acidității gastrice, care reprezintă bariera principală. Mucoasa gastro-jejunală are și proprietăți inhibitoare intrinseci asupra bacteriilor, acționînd independent de pH, iar bila are și ea proprietăți inhibitoare (6). Peristaltismul intestinal normal răspunde de progresiunea rapidă a germenilor acidorezistenți spre colon. Inlăturarea acestor mecanisme de apărare prin intervenția chirurgicală (reducerea secreției acide și alterarea motricității) duce la stază și recir-

cularea secrețiilor digestive la nivelul ansei, cu colonizarea excesivă bacteriană. Odată colonizarea germenilor apărută, aceasta antrenează consecințe metabolice, ce își vor găsi expresia clinică în scăderea ponderală, diaree, steatoree și anemie (6, 1, 36). În timp ce numărul de germeni în sucul duodeno-pancreatic este de 10^{-2}—10^{-3}/ml în condiții normale, în cazul colonizării excesive din ansa aferentă concentrația bacteriană ajunge la 10^{-8}—10^{-10} germeni/ml (36).

Substanțele cele mai afectate prin suprapopulare bacteriană sînt: vitamina B_{12} și acizii biliari.

Bacteriile utilizează competitiv vitamina B_{12}, prin metabolizare directă, captarea vitaminei făcîndu-se preferențial sub formă liberă, dar s-a demonstrat și utilizarea formei legate de factorul intrinsec. Cele mai active în acest sens sînt bacteriile gram-negative. Rezultatul acestei malabsorbții este anemia megaloblastică. Spre deosebire de vitamina B_{12}, absorbția acidului folic nu este afectată prin acest proces.

Deconjugarea sărurilor biliare este o altă consecință a suprapopulării bacteriene. În mod normal, acest proces are loc la nivelul segmentelor distale ale intestinului subțire, sub efectul bacteriilor anaerobe. Alături de deconjugare, bacteriile produc dehidroxilarea acizilor biliari, transformînd acidul colic în deoxicolic și acidul chenodeoxicolic în acid litocolic. Acumularea acestor acizi, ineficienți în emulsionarea grăsimilor, duce la apariția steatoreei, ca urmare a inhibării transportului intestinal al chilomicronilor (16). În ultimul timp în producerea malabsorbției grăsimilor se suspicionează și rolul unor produși ai metabolismului bacterian, produși care interferează transportul lipidic la nivelul epiteliului intestinal (6).

Bacteriile acționează și asupra glucidelor, producînd lactat și acetat, mecanism prin care crește osmolaritatea intestinală, iar pH-ul scaunului devine acid, uneori instalîndu-se chiar o acidoză metabolică sistemică. Cînd colonizarea germenilor este excesivă, aportul alimentar este consumat în bună parte pentru întreținerea metabolismului și multiplicării germenilor.

Apariția, la un bolnav cu stomac rezecat, a vărsăturilor alimentare la 10—20 minute postprandial, însoțite de dureri epigastrice sau în hipocondrul drept și de grețuri și încetarea acestor acuze după vărsătură atrage atenția asupra sindromului de ansă oarbă. Staza substanței baritate sau a substanței de contrast administrată pentru colecistografie permite obiectivizarea radiologică a sindromului (50, 51), iar endoscopia poate evidenția stenoza orificiului ansei. Tratamentul constă, în funcție de intensitatea acuzelor și a tulburărilor metabolice, în antibioterapie masivă, preferabil cu spectru larg pentru combaterea supropopulării bacteriene, suplimentare vitaminică și, la nevoie, reintervenție chirurgicală.

Complicațiile metabolice ale intervențiilor gastro-duodenale

Complicațiile metabolice ale intervențiilor gastro-duodenale sînt consecința modificărilor funcțiilor gastrice secretorii și motorii și ale noilor condiții anatomice și funcționale create prin intervenție. Tulburările metabolice sînt complexe și pot surveni izolat sau asociate cu alte complicații descrise anterior. Aceste tulburări sînt de 3 categorii: tulburări nutriționale cu scădere ponderală progresivă, anemii cu patogenie plu-

rifactorială și tulburări ale metabolismului fosfo-calcic.

1) **Tulburările nutriționale după intervenții gastro-duodenale** sînt urmarea dereglărilor procesului de absorbție, fiind prezente, cu o frecvență de 50% după gastrectomia totală, 20—30% după cea parțială și 15—20% după vagotomii (14, 26). În aproximativ 5% din cazuri tulburările nutriționale sînt severe, mai ales la bolnavii cu afecțiuni intestinale, pancreatice sau hepatice preexistente (26). Meyer (36) consideră că scăderea ponderală apare la 30—40% din cazuri după chirurgia ulcerului, bolnavii rămînînd cu un deficit ponderal persistent față de greutatea ideală. Cauzele scăderii ponderale sînt multiple și adeseori intricate:

— Aportul alimentar redus reprezintă o cauză comună a deficitului ponderal instalat după intervenții gastro-duodenale. La bolnavii cu gastrectomie parțială, rezervorul gastric fiind redus, senzația de sațietate se produce precoce, după cantități mici de alimente, limitînd ingestia. La cei cu diferite acuze postprandiale (sindrom dumping, sindrom de ansă aferentă etc.), teama de aceste tulburări reține pe bolnavi să se alimenteze.

— Maldigestia și malabsorbția, interesînd preponderent grăsimile și proteinele, apar din cauza pregătirii insuficiente a chimului gastric, fragmentării defectuoase a alimentelor, absenței digestiei gastrice, evacuării gastrice rapide, scurtcircuitării duodenale și insuficienței pancreatice relative (26). Rezultatul acestor tulburări este micelizarea și lipoliza insuficientă, cu steatoaree de diferite grade. Majoritatea autorilor consideră că steatoreea este comună după chirurgia gastro-duodenală, dar numai rareori este severă (26, 14, 36, 35); de obicei este corelată cu tipul intervenției, fiind mai exprimată după rezecție, unde este proporțională cu extinderea operației (26). Hiperlipidemia preexistentă intervenției poate reveni la valori normale după gastrectomie (26). În majoritatea cazurilor, steatoreea este latentă (dar se poate depista prin determinarea eliminărilor de grăsimi în fecale) sau moderată, reprezentînd 10—15% din aportul alimentar, cantitate corespunzătoare unei pierderi calorice de 200 kcal/zi, insuficientă pentru a explica scăderea ponderală (36). Diareea postvagotomică deseori se combină cu grade variabile de steatoree. După rezecția gastrică, răspunsul secretor postalimentar pancreatic și biliar este nemodificat sau moderat scăzut, dar evacuarea rapidă gastrică și șuntarea duodenului fac ca enzimele digestive să nu-și poată exercita efectul, ceea ce are ca urmare maldigestia lipidelor și proteinelor. În schimb, după vagotomie răspunsul secretor pancreatic se reduce cu 40—50% (36). Pancreatita cronică coexistentă își aduce de asemenea aportul la apariția maldigestiei, iar tranzitul jejunal accelerat al alimentelor completează tabloul maldigestiei.

Alături de maldigestie, malabsorbția contribuie într-o măsură variabilă la deficitul nutrițional, avînd și ea cauze și mecanisme multiple. Modificările morfologice ale mucoasei jejunale sînt absente sau minore la majoritatea bolnavilor care au suferit intervenții gastrice, exceptînd cazurile unde operația poate releva clinic un sprue preexistent, dar latent (50). Alterările produse însă în metabolismul acizilor biliari, cu creșterea intraluminală a concentrației acizilor biliari neconjugați, inhibează absorbția lipidelor (16, 36), deși ponderea acestui mecanism, consecință a colonizării bacteriene intense, este controversată, deoarece

antibioticele cu spectru larg nu corectează pierderile fecale de grăsimi. Dealtfel acest mecanism se admite că nu funcţionează decît asociat cu alte complicaţii (sindromul de ansă aferentă, fistula jejuno-colică) (36).

Majoritatea autorilor consideră, deci, că limitarea aportului alimentar este factorul principal al scăderii ponderale, iar tulburările de digestie şi absorbţie, deşi prezente, cauzează doar rareori un deficit ponderal persistent şi sever (14, 16, 26, 35, 36).

Vagotomia sau gastrectomia pot revela carenţe enzimatice digestive de tipul carenţei de dizaharidaze şi al enteropatiei glutenice. Tulburările tranzitorii de absorbţie a glucidelor apar după rezecţii gastrice în 64% din cazuri (26), iar determinările enzimatice demonstrează, la o parte din bolnavi, scăderea activităţii dizaharidazelor după intervenţie, deşi la alţii valorile sînt normale. Evacuarea gastrică rapidă şi tranzitul jejunal accelerat contribuie la realizarea acestui tip de malabsorbţie. Bolnavul obişnuit să consume cantităţi mari de lapte înainte de intervenţie devine intolerant la lapte după operaţie. Intoleranţa la lapte poate coexista cu steatoreea şi este mai frecventă după gastrectomie şi vagotomie combinată cu operaţie de drenaj, care înlătură funcţia pilorică.

Apariţia enteropatiei glutenice după gastrectomia parţială este mai rară. Prezenţa acestui deficit enzimatic se confirmă prin biopsia jejunală, iar regimul de excludere este urmat de rezultate favorabile.

Tulburările absorbţiei vitaminelor pot apare ocazional după intervenţii gastrice, dar rareori se instalează manifestări clinice ale deficitelor vitaminice. Vitaminele liposolubile sînt mai expuse acestor tulburări, absorbţia lor fiind legată de prezenţa grăsimilor şi steatoreea întreţinînd aceste modificări. Astfel, după gastrectomie parţială s-au descris hemeralopie, prin deficit de vitamina A şi manifestări hemoragipare, prin deficit de vit. K, care sînt excepţional de rare (26); de asemenea, deficitele vitaminelor hidrosolubile B_1, B_2, B_6 sînt rare, dar pot apărea şi în absenţa tulburărilor de tranzit şi a suprapopulării bacteriene. Leziunile scorbutiforme, prin deficit, de vitamină C, sînt şi ele foarte rare (26). Astenia, adinamia, transpiraţiile, în absenţa altor complicaţii postoperatorii, atrag atenţia asupra unui deficit vitaminic, care se corectează prin vitaminoterapie parenterală.

2) **Anemiile** se instalează adeseori la bolnavii operaţi pe stomac, fiind observate atît după gastrectomia parţială, cît şi după vagotomie. În absenţa altor boli, anemia se dezvoltă progresiv, în cîţiva ani după intervenţie, de regulă mai repede după gastrectomia parţială şi mai lent după vagotomie.

Mecanismele prin care se produce anemia după intervenţiile gastrice sînt multiple, uneori fiind necesare investigaţii hematologice complexe pentru a elucida patogenia lor. Nu rareori, la acelaşi bolnav pot apărea anemii prin coexistenţa mai multor mecanisme patogenetice.

Anemiile după intervenţii gastrice pot fi posthemoragice, prin deficit de fier şi megaloblastice.

— Anemia posthemoragică poate fi acută sau cronică, manifestă sau ocultă. Hemoragiile digestive superioare masive realizează tabloul obişnuit al anemiei posthemoragice acute de severitate variabilă, ele fiind descrise sub aspect cauzal şi patogenetic în cadrul complicaţiilor acute ale intervenţiilor chirurgicale gastro-duodenale. Hemoragiile cronice, oculte, care duc la instalarea unei anemii hipocrome, au de regu-

lă sursa fie un ulcer evitat cu ocazia intervenţiei, fie o recurenţă ulceroasă. Gastrita acută erozivă reprezintă o cauză relativ frecventă a hemoragiilor oculte. Alte cauze — comune de altfel tuturor hemoragiilor digestive superioare oculte — intervin mai rar.

— Anemia prin deficit de fier este cea mai frecventă anemie după intervenţii gastrice, incidenţa ei fiind apreciată în jur de 40—50% din bolnavii cu stomac operat. Instalarea deficitului de fier este progresivă, dar poate fi accelerată de eventuale pierderi oculte de sînge, boli intercurente sau tulburări de ciclu (26, 36). Deficitul alimentar de fier este un prim factor patogenetic, reducerea absorbţiei de fier fiind demonstrată atît după gastrectomia parţială cît şi după vagotomie (14, 26, 34). Gradul deficitului de fier nu este întotdeauna corelat cu reducerea secreţiei acide (26). Excluderea porţiunii proximale a intestinului — zonă de intensă absorbţie a fierului — reprezintă un mecanism principal al tulburărilor de absorbţie. Patogenia deficitului de fier după vagotomie — mai exprimat după vagotomia tronculară şi selectivă decît după cea supraselectivă — este neelucidată (34), fiind incriminate accelerarea tranzitului intestinal şi evacuarea gastrică rapidă, care au ca urmare eliberarea incompletă a fierului din complexele alimentare şi un contact insuficient cu mucoasa absorbtivă.

Sindromul anemiei hipocrome se instalează lent şi este caracterizat prin astenie, paloare, ameţeli, tahicardie, modificări ale fanerelor, apoi stomatită, glosită. Prezenţa semnelor neurologice orientează spre coexistenţa componentei megaloblastice (14, 26), asociere destul de frecventă. Scăderea hemoglobinei este paralelă cu reducerea progresivă a sideremiei, iar anemia este de tip hipocrom şi microcitar. Completarea aportului alimentar cu suplimentare orală sau parenterală de preparate de fier corectează situaţia.

— Anemia megaloblastică apare prin tulburarea absorbţiei vitaminei B_{12} şi/sau a acidului folic — prima fiind mult mai frecventă — şi este de cele mai multe ori asociată cu anemia feriprivă. Tabloul complet al anemiei pernicioase se realizează foarte uşor, de regulă după rezecţii largi, efectuate pentru carcinom gastric sau ulcer gastric, unde modificările atrofice gastrice au fost iniţiate cu mult timp înainte de intervenţie (26). Rezervele hepatice de vitamină B_{12} fiind mari, iar secreţia de factor intrinsec fiind excedentară şi persistînd în cantităţi suficiente şi după intervenţie (stomacul normal secretînd zilnic de 100 de ori mai mult factor intrinsec decît nivelul necesar absorbţiei vitaminei B_{12}), intervalul de timp între instalarea malabsorbţiei vitaminei B_{12} şi apariţia clinică a macrocitozei este lung.

Spre deosebire de alte substanţe (glucide, lipide, proteine), aportul alimentar de vitamină B_{12} şi folaţi este rareori deficitar la bolnavii cu stomac rezecat (26). Aclorhidria — scopul şi consecinţa intervenţiei — contribuie la apariţia anemiei macrocitare prin eliberarea deficitară a vitaminei B_{12} din proteinele alimentare, fiind dovedit că bolnavii cu gastrectomie parţială şi anemie macrocitară păstrează capacitatea de absorbţie a vitaminei B_{12} (56), iar testul Schilling este normal. (De altfel şi cimetidina, prin suprimarea HCl, dar păstrarea secreţiei de FI, induce anemie macrocitară prin acest mecanism).

Deficitul de factor intrinsec este consecinţa a două mecanisme. Re-

zecția gastrică reduce considerabil masa celulelor parietale, secreția de HCl și de factor intrinsec. Totuși deficitul de F. I. rareori stă la baza anemiei macrocitare, factorul secretîndu-se și postoperator în cantități suficiente. Preexistența sau instalarea progresivă postoperatorie a gastritei cronice atrofice poate induce însă deficitul de factor intrinsec și, implicit, dezvoltarea anemiei megaloblastice, malabsorbția vitaminei B_{12} putînd fi decelată prin testul Schilling.

Sechestrarea vitaminei B_{12} la nivelul ansei aferente și utilizarea ei preferențială de către populația bacteriană excesivă, este o altă cauză a anemiei megaloblastice. Microorganismele nu degradează factorul intrinsec și nu se leagă de receptorul ileal al complexului F.I.+B_{12}, în schimb, captează cu aviditate vitamina liberă și uneori cea legată de F.I. și transformă cobalamina în analogi inutilizabili pentru organismul uman. Terapia antimicrobiană poate corecta anemia megaloblastică indusă prin acest mecanism (56). Tulburările de tranzit, cu dispersia insuficientă a alimentelor și contactul redus al vitaminei cu suprafața ileală absorbtivă sînt implicate în malabsorbția vitaminei B_{12}, mai ales după vagotomie, deși capacitatea absorbtivă a epiteliului ileal este păstrată.

Anemia megaloblastică prin deficit de utilizare a vitaminei B_{12} devine manifestă clinic după 5—10 ani de la intervenție. Determinarea nivelului seric și eritrocitar al vitaminei B_{12}, testul Schilling și aspectul măduvei hematogene sînt orientative în privința diagnosticului și stabilirii etiologiei anemiei macrocitare (14, 36, 26, 56).

Deficitul de acid folic apare mult mai rar, izolat sau asociat cu deficitul vitaminei B_{12}. Reducerea aportului alimentar, sechestrarea în ansa oarbă și tranzitul accelerat, precum și scurtcircuitarea duodenului reprezintă principalii factori care concurează la realizarea deficitului de acid folic. Acidul folic se resoarbe predominant la nivelul duodenului și jejunului proximal — ca și fierul —, de aceea anemia macrocitară prin deficit de acid folic poate însoți anemia hipocromă prin deficit de fier (14, 35).

3) **Tulburările metabolismului fosfo-calcic** pot apărea atît după gastrectomia parțială, cît și după vagotomie și au ca expresie clinică osteoporoza și osteomalacia. Incidența exactă a acestor tulburări este dificil de apreciat, reglarea echilibrului fosfo-calcic fiind complexă, și depinzînd și de factori alimentari, geografici și climaterici (50). Osteoporoza (scăderea radiodensității compactei osoase) apare în 8—48% din cazuri după gastrectomie parțială și este mult mai rară după vagotomia cu operații de drenaj (5—6%), dintre bolnavii cu osteoporoză aproximativ 40% prezentînd și osteomalacie (36). Studiile utilizînd biopsia osoasă raportează osteoporoza în 14% din cazuri după gastrectomia parțială (50). Osteoporoza apare însă, legată de sex și vîrstă, și la populația de control, de aceea interpretarea acestor tulburări trebuie făcută în funcție de factorii genetici și predispozanți (36, 50). De regulă intervalul dintre momentul intervenției chirurgicale și apariția modificărilor osoase — confirmate radiologic — este de 5—6 ani. De aceea, incidența scăzută a modificărilor osoase, raportate mai ales după vagotomie, s-ar putea datora și timpului insuficient de urmărire a bolnavilor. Deseori ignorată ca problemă clinică, importanța osteoprozei este demonstrată și de

faptul că fracturile sînt de 2 ori mai frecvente în primele 2 decenii după intervenție decît la populația de control, de vîrstă și sex asemănătoare (36).

Factorii răspunzători de apariția tulburărilor metabolismului fosfo-calcic sînt multipli, ei intricîndu-se deseori cu factorii predispozanți ai acestor afecțiuni osoase de natură geografică, genetică, endocrină etc.

Aportul alimentar insuficient intervine într-o măsură comparativ mai redusă în apariția tulburărilor metabolismului fosfo-calcic, decît în cazul deficitului de fier (36) și interesează atît calciul cît și vitamina D_2. Reducerea aportului alimentar — mai comună la femei și bolnavii în vîrstă — este condiționată și de existența altor complicații care limitează ingestia alimentară, precum și de intoleranța la lapte (50). Astfel, după gastrectomie parțială se raportează reducerea aportului zilnic de calciu de la 883 mg/zi la 650 mg/zi. (50). Intoleranța la lapte lipsește organismul de un aliment cu bogat conținut de calciu, iar în cazul ingerării laptelui, accelerarea tranzitului intestinal este factorul care împiedică utilizarea calciului.

Malabsorbția calciului și/sau a vitaminei D_2 este cauza cea mai comună a tulburărilor fosfo-calcice, luînd naștere prin multiple mecanisme, condiționate și de reglarea complexă a homeostaziei fosfo-calcice (40). Factorii care intervin în producerea acestei malabsorbții sînt digestivi, vitaminici și endocrini.

Factorii digestivi sînt reprezentați de:

— Reducerea secreției gastrice de HCl și pepsinogen, care determină malabsorbția calciului prin diminuarea hidrolizei proteinelor, cu eliberarea insuficientă a calciului alimentar. Acest mecanism este contestat, deoarece în alte boli în care aclorhidria este persistentă (gastrite cronice, anemie pernicioasă) tulburările fosfo-calcice sînt absente (40). Bilanțul calcic negativ la gastrectomizați nu este influențat de administrarea exogenă de HCl. Aclorhidria contribuie totodată la dezvoltarea microbismului intestinal, care favorizează malabsorbția vitaminei D_2 și a vitaminei B_{12}.

— Excluderea duodenului din tranzitul intestinal contribuie la malabsorbția calciului, mucoasa duodeno-jejunală fiind zona unde are loc cea mai intensă absorbție a calciului. De altfel, intervențiile prin care se exclude duodenul din circuitul alimentar favorizează instalarea osteopatiilor.

— Constituirea chirurgicală a ansei aferente duce la desincronizarea dintre tranzitul alimentar și secreția pancreatico-biliară descrisă anterior, mecanism prin care, alături de diminuarea digestiei și absorbției lipidelor și proteinelor, scade și absorbția de calciu și vitamină D_2. Afecțiunile hepatice avansate (ciroza) favorizează instalarea acestor tulburări la gastrectomizați (40).

Factorii vitaminici și endocrini care controlează în condiții normale absorbția activă a calciului sînt vitamina D_2, sub forma ei activă metabolic (dihidroxicolecalciferol) și hormonul paratiroidian (25, 28). Locul de predilecție este duodenul și jejunul proximal (29, 40).

Deficitul de vitamină D_2 poate apărea prin aport alimentar insuficient și prin malabsorbția acestei vitamine liposolubile. Malabsorbția vitaminei D_2 poate fi demonstrată prin administrarea vitaminei marcate radioactiv (36, 40) și apare fie izolată, fie combinată cu alte tulburări ale absorbției lipidice (steato-

ree) (36). Intervențiile prin care se exclude duodenul din circuit favorizează instalarea malabsorbției vitaminei D_2, care antrenează după ea și diminuarea utilizării calciului. Corectarea absorbției calcice se face în aceste condiții prin cantități mari de calciferol (40). Restabilirea chirurgicală a continuității duodenale poate duce la dispariția osteomalaciei.

Hormonul paratiroidian acționează în condiții normale prin trei mecanisme principale: stimulează osteoblaștii, crește absorbția intestinală de calciu și activează reabsorbția tubulară de calciu. La bolnavii gastrectomizați, diminuarea absorbției de calciu (latentă în primii 2—3 ani după intervenție), duce la hiperfuncție paratiroidiană secundară, care are ca urmare osteoliza paratiroidiană compensatorie. La bolnavii cu scheletul normal, această compensare paratiroidiană este eficace, menținînd valorile normale ale calcemiei și proliferarea osteoblastică, iar renal observîndu-se creșterea reabsorbției de calciu și hipocalciurie. Proliferarea osteoblastică va duce în continuare la fixarea calciului la nivelul țesutului osos neoformat, instalîndu-se în cele din urmă hipocalcemia, hipocalciuria și osteomalacia, favorizată și de tulburările de absorbție a proteinelor și de incorporarea lor deficitară în trama osoasă. Aceste modificări evoluează progresiv, pe măsură ce demineralizarea continuă, crește osteoidoza paratiroidiană.

Suferința osoasă se trădează clinic prin dureri, localizate de obicei la nivelul articulației coxo-femurale și a oaselor bazinului, dureri toracice și scapulo-humerale de intensitate diferită. Radiologic apare hipertransparența osoasă, ca semn al osteoporozei și striațiunile Looser-Milkman, caracteristice osteomalaciei. Sindromul biochimic cuprinde scăderea calciuriei și calcemiei, scăderea fosfatemiei și fosfaturiei, creșterea fosfatazei alcaline. Testul de încărcare cu calciferol și hipercalciuria provocată dau rezultate pozitive, iar bilanțul calcic devine negativ, eliminarea zilnică de calciu prin fecale crescînd la peste 200 mg. Terapia tulburărilor fosfo-calcice constă din administrarea masivă de vitamină D_2, suplimentarea aportului de calciu, iar în cazurile vitaminorezistente se va reinterveni chirurgical reintegrînd duodenul în circuitul alimentar (40).

Complicații ale organelor de vecinătate

— **Insuficiența pancreatică** funcțională sau organică apare destul de frecvent ca o consecință a intervențiilor gastrice. Un grad oarecare de insuficiență pancreatică este prezent la 50% din pacienții care au suferit intervenții gastro-intestinale (26). Desincronizarea digestiei, cu excluderea duodenului, stimularea insuficientă a pancreasului prin secretină și colecistokinină sînt principalele cauze ale insuficienței pancreatice după gastrectomia parțială, anastomoza Billroth II favorizînd apariția acestor tulburări. Pancreatitele postoperatorii — descrise la complicațiile imediate ale intervențiilor — pot iniția leziunile cronice inflamatorii ale pancreasului, care, la rîndul lor, vor determina de asemenea insuficiența glandulară exocrină. Suprimarea inervației colinergice după vagotomia tronculară stă la baza insuficienței pancreatice după acest tip de intervenție, în timp ce operațiile selective păstrează intactă funcția pancreatică (26, 36).

— **Infecţiile biliare** sînt favorizate de scăderea secreţiei clorhidrice, care permite popularea bacteriană a duodenului și infecţii ascendente consecutive ale arborelui biliar. Staza din ansa aferentă și lezarea ramurilor vagale destinate arborelui biliar, cu tulburarea motilităţii acestuia ce apare în consecinţă, reprezintă alţi factori favorizanţi pentru instalarea infecţiei (26).

— **Litiaza biliară** este frecvent asociată ulcerului duodenal, deși pînă în prezent nu se cunoaşte nici un factor patogenetic comun al acestor afecţiuni (26, 50). Statisticile recente nu menţionează creşterea incidenţei litiazei biliare după intervenţii gastrice, deși funcţia veziculară se poate altera prin stimularea inadecvată endocrină (colecistokinină) și denervare vagală, ambele producînd stază veziculară. Intervenţia gastrică poate însă releva clinic o suferinţă biliară asimptomatică sau disimulată înainte de operaţie, motiv pentru care unii încadrează acest sindrom în cadrul manifestărilor postgastectomice. Lezarea intraoperatorie a căilor biliare, stenozele sau compresiunile ce se constituie postoperator pot contribui la apariţia manifestărilor biliare (26).

— **Hepatomegalia** este prezentă la aproape 50% din bolnavii rezecaţi, iar biopsia hepatică evidenţiază în 20—80% din cazuri modificări morfopatologice parenchimatoase caracterizate prin simplă steatoză, alterări inflamatorii reactive, uneori necroză sau chiar ciroză. Interpretarea acestor leziuni trebuie făcută cu mare prudenţă, deoarece de cele mai multe ori nu se cunoaşte în ce măsură aceste leziuni sînt premergătoare intervenţiei. Colangita ascendentă, infecţia virală intercurentă, tulburările nutriţionale și consumul de etanol sînt incriminate ca factori nocivi, cu posibil rol patogenetic.

Alte complicaţii tardive după intervenţii gastrice

— **Neuropatia metabolică**, latentă sau manifestă, apare foarte rar, mai ales după gastrectomia parţială, subtotală sau totală și este datorată deficitului de vitamină B_{12}.

— **Susceptibilitatea crescută la infecţii**, în special faţă de tuberculoză (50, 26), a fost remarcată de mult, fiind considerată fie urmarea reactivării unei tuberculoze preexistente după gastrectomie, fie a apariţiei acestei boli după ani de zile de la gastrectomie (cînd infecţia bacilară antecedentă este incertă) (50). Măsura în care gastrectomia în sine predispune la apariţia tuberculozei este greu de apreciat; alcoolismul cronic, carenţele de ordin social, tulburările nutriţionale cu malabsorbţie pot favoriza apariţia bolii (50). Pacienţii cu stomac operat prezintă un risc crescut pentru infecţii cu salmonella, favorizate de lipsa acţiunii bactericide a acidităţii gastrice. Deși mai frecvente imediat postoperator, salmonelozele pot apărea și după mulţi ani de la intervenţie, cînd atît hipoclorhidrida cît și tulburările nutriţionale favorizează apariţia lor. Aceeași susceptibilitate crescută s-a observat pentru stafilococi, clostridii, infecţii ce duc uneori la consecinţe severe (peritonite) (50).

— **Problemele psihiatrice** sînt create de teama de persistenţa sau agravarea suferinţei digestive, stresul operator și eventualele complicaţii postoperatorii și se manifestă sub diferitele aspecte ale nevrozei și sindromului depresiv. Impotenţa sexuală poate apare ocazional după intervenţii, ca o componentă a depresiei. Sarcina practicianului este interpretarea corectă a acestor manifestări și diferenţierea lor de complicaţiile organice proprii ale procedeului chirurgical, în vederea unei atitudini terapeutice juste.

Bibliografie selectivă

1. BAHR R., MULLER G., WAHL S. — *Med. Welt. (Berl.)*, 1979, *30*, 25, 961—64.
2. BEGER H. G., MEVES M., BITTNER R. — *Z. Gastroent.*, 1979, *17*, 8, 531—37.
3. BOULET J., BURION J., BAULIEUX P., MAILLET P., PEIX J. L. DONNE R. — *Lyon méd.*, 1980, *243*, 7, 373—378.
4. CLASSEN M., HOFFMANN L. — *Med. Klin.*, 1977, 72, 13, 533—541.
5. COX A. G. — A Place for Gastrectomy? In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer" (sub red. Wastell Ch.), Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 193—209.
6. DRUDE R. B., CHESLEY H. — *Arch. intern. Med.*, 1980, 140, 1 394—1 352.
7. EMAS S., SVENSSON S. O., LILJA B. — *Surgery*, 1980, 87, 3, 294—299.
8. FEIFEL G., WAGNER S., HALBRITTER R. — *Gastroent.*, 1979, 8, 17, 487—92.
9. GEBOES K., RUTGEERTS P., BROECKHAERT L., VANTRAPPEN G., DESMET V. — *Ann. Surg.*, 1980, *192*, 2, 179—182.
10. GEORGE W. L. — *West J. Med.*, 1980, 133, 115—123.
11. GROSSMAN M. I. — Control of Gastric Secretion. In: Gastrointestinal Disease (sub red. Sleisenger M. — Fordtran J. S.), ed. a II-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 640—660.
12. GULLO L., COSTA P. L., VENTRUCCI M., MATTIOLI S., LABO G. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 401—407.
13. HACKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 609—632.
14. HAUBRICH W. S. — Sequelae of Gastric Surgery for Peptic Ulcer. In: Gastroenterology (sub red. Bockus H. L.), ed. a III-a, vol. I, W. B. Saunders, Philadelphia, 1974, p. 906—938.
15. HARDY J. D. — Complications of Gastric Resection. In: „Complications in Surgery and Their Management" (sub red. Hardy J. D., Artz C. P.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1967, p. 429—465.
16. HERMAN R. H. — *Pract. Gastroent.*, 1980, *4*, 5, 45—49.
17. HOLLE F. — Nichtresezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal Ulcus durch Selektive proximale Vagotomie und form- und funktionsgerechte Pyloroplastik, München, 1977.
18. HOLLE G. E. — *Z. Gastroent.*, 1978, *16*, 2, 57—65.
19. HOTZ J. — *Z. Gastroent.*, 1980, 18, 353—364.
20. ISENBERG J. — Gastric Secretory Testing. In: „Gastrointestinal Disease", (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 714—728.
21. JENSEN M. H., CARLSEN E., SEMB L. S. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 721—726.
22. JENSEN D. M. — Topics in Endoscopy: Upper Gastrointestinal Bleeding. In: „Current Gastroenterology and Hepatology (sub red. Gitnick G. L.). Houghton Mifflin & Co., Boston, 1979, p. 64—79.
23. JOHNSTON D., AMDRUP E. — The Clinical Results of highly selective Vagotomy (Parietal-Cell Vagotomy) without a Drainage Procedure for Duodenal Ulcer in Leeds and Copenhagen, In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer „Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 229—244.
24. JORDAN P. H. — *Ann. Surg.*, 1976, *184*, 6, 659—671.
25. KENNEDY T. — Selective Vagotomy. In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer", Butterworth & Co., Londra, p. 213—226.
26. KOELSCH K. A. — Der Zustand nach Magenoperationen. In: „Gastroenterologie" (sub. red. Gülzow M., Koelsch K. A., Kuntzen H.), Gustav Fischer, Jena, 1974, p. 222—237.
27. KORN E. — *Der Chirurg.*, 1980, 51, 193—197.
28. KONTUREK S. J., WYSOCKI A., OLEKSY J. — *Gastroenterology*, 1968, *54*, 3, 392—400.
29. KONTUREK S. J., CLASSEN M. — Gastrointestinale Physiologie, Gerhardt Witzsrock, Baden-Baden, 1976.
30. KRONBORG O., MADSEN P. — *Gut*, 1975, 6, 268—271.
31. LAVIGNE M. A. şi colab. — *Amer. J. Surg.*, 1979, 138, 644—651.
32. LECHNER H. J., ANTON D. — *Gastroent.*, 1979, 17, 9, 674—679.
33. LIAVAG I., ROLAND M. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 409—416.
34. MAGNUSSON R., FAXEN A., CEDERBLAD A., ROSANDER L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 177—182.
35. McCLELLAND R. N. — Surgical Treatment of Peptic Ulcer and Postgastrectomy Complications. In: „Disorders of the Gastrointestinal Tract" (sub red. Dietschy J. H.), Grune and Stratton, New York, 1976, p. 102—112.
36. MEYER J. H. — Chronic Morbidity After Gastric Surgery. In: „Gastro-

intestinal Disease, (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978, p. 947—969.
37. NYHUS L. M. — Vagotomy: Experimental and Clinical Reflections. In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer", Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 185—193.
38. PALMER W. L. — Carcinoma of the Stomach. Clinical Considerations. In: „Gastroenterology" (sub red. Bockus L. H.), ed. a III-a, vol. I. W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 949—983.
39. PASSARO E., STABILE B. — Postoperative Recurrent Ulcer. In: „Gastrointestinal Disease", (sub red. Sleisenger M., Fordtran J. S.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1978. p. 969—977.
40. PUŞCAŞ I. — Probleme actuale şi concepţii noi în patologia gastroduodenală, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
41. POPPEN B., DELIN A. — *Amer. J. Surg.*, 1981, 141, 323—329 şi 330—333.
42. ROBERTS J. W., HARDIN W. J. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1979, *59*, 5, 781—786.
43. ROSSI R. L., BRAASCH J. W. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1980, *60*, 2, 247—263.
44. RUCKLEY C. V. — *Clin. Gastroent.*, 1973, *2*, 2, 413—425.
45. SAWYERS J. L. — *Amer. Surg.*, 1980, *46*, 4, 201—206.
46. SCHUMPELICK V., GARBRECHT A., BEGEMANN F. — *Z. Gastroent.*, 1979, *17*, 8, 538—546.
47. SIPPONEN P., SAUKONEN M., VARIS K., SIURALA M. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1979, *26*, 6, 493—498.
48. SKANDALIS J. E., GRAY S. W., SORIA R. A., SORG J. L., ROWE S. — *Amer. Surg.*, 1980, *46*, 3, 130—139.
49. STENQUIST B., REHFELD J. F., OLBE L. — *Gut*, 1979, 20, 1 020—1 027.
50. SPIRO H. — Clinical Gastroenterology, The Macmillan Company, New York, 1970, p. 306—321.
51. STOICA T. — Antrectomia asociată cu vagotomia în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal. Edit. medicală, Bucureşti, 1978.
52. SUN D. H. C., ROTH L. A. — Tests Employed in Analysis of the Stomach Contents and Their Clinical Application. In: „Gastroenterology" (sub red. Bockus H. L.), Ed. a III-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 419—454.
53. SUNDLER F., HAKANSON R., LEANDER S. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3 517—543.
54. TANNER N. C., BURGE H. şi colab. — Vagotomie. Indikationen, Taktik, Komplikationen, Ergebnisse, Kommentäre, Georg Thieme, Stuttgart, 1976.
55. THISTLE J. L. — The Biliary Tract and Gallstones. In: „Current Gastroenterology and Hepatology" (sub red. Gitnick Gl.), Houghton Mifflin & Co., Boston, 1979, 403—437.
56. TOSKES P. P. — *J. Clin. Gastroent.*, 1980, 2, 287—297.
57. VINZ H., REISIG J., MACHURA R. — *Zbl. Chir.*, 1980, 105, 605—610.
58. WARD A. S., BLOOM S. R. — *Gut*, 1975, 16, 951—956.
59. WALSH J. H., LAM S. K. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 567—591.
60. WASTELL C. — Gastric Drainage — Pyloroplasty or Gastrojejunostomy? In: „Westminster Hospital Symposium on Chronic Duodenal Ulcer", Butterworth & Co., Londra, 1974, p. 259—273.

Importanţa stomacului pentru digestie şi absorbţie

Datele de fiziologie şi fiziopatologie menţionate anterior au demostrat că stomacul deţine importante funcţii în cadrul proceselor de digestie, deşi nu este indispensabil pentru supravieţuire şi nici pentru digestie. Diversele intervenţii chirurgicale efectuate pe stomac şi gastrita atrofică au permis precizarea importanţei relative a funcţiilor gastrice. Gastrectomiile totale suprimă toate funcţiile gastrice şi demonstrează că omul poate trăi fără stomac, dar cu anumite tulburări de digestie şi absorbţie, care se repercută şi asupra echilibrului ponderal. Gastritele atrofice suprimă în mod electiv funcţia secretorie şi nu afectează digestia şi absorbţia. Vagotomiile deprimă profund secreţia gastrică acidă, parţial şi pe cea pancreatică şi, cu toate că punga gas-

trică permite acumularea alimentelor cu ocazia prînzurilor, relaxarea receptivă și evacuarea ritmică a chimului în duoden sînt alterate, dar fără repercusiuni severe asupra digestiei (vagotomiile supraselective), de aceea sînt preferate de cei mai mulți autori. În sfîrșit, gastrectomiile parțiale înlătură funcția de rezervor a stomacului și extirpă atît zona secretorie clorhidropeptică, cît și zona antropilorică cu rol de pompă și cu participare importantă la secreția de gastrină. Consecințele lor nocive asupra digestiei sînt mai severe decît cele ale vagotomiilor și depind în mare măsură de metoda utilizată pentru refacerea tranzitului digestiv (3).

Gastrectomia totală

Gastrectomia totală provoacă perturbări ale digestiei și absorbției și chiar ale metabolismului general. Astfel este dovedit că greutatea gastrectomizaților este întotdeauna mult inferioară acelei a martorilor. Pe un grup de 10 pacienți necanceroși, la care s-a practicat gastrectomia totală, deficitul ponderal mediu a fost de 25 kg, din care 20 kg imputabile afecțiunii cauzale și 8 kg intervenției chirurgicale, iar postoperator pacieții nu au cîștigat în greutate decît 3 kg. Cauzele deficitului ponderal sînt multiple; apetitul diminuat, saturația rapidă, cu toate că rația era fracționată în 4—5 prînzuri mici și egale, diareea observată la aproximativ jumătate din pacienți, survenind aproape constant la sfîrșitul meselor etc. După o perioadă de timp necesară pentru instalarea mecanismelor compensatorii și adaptative, cercetările de bilanț efectuate la acești pacienți au decelat doar tulburări digestive moderate. Astfel proba încărcării cu glucoză la 8 din 10 cazuri studiate a fost perturbată, prezentînd o săgeată mai înaltă și mai precoce, dovadă a absorbției accelerate, urmată de hipoglicemie prin descărcări crescute de insulină, creatoreea a fost crescută la 5 din cele 10 cazuri studiate, malabsorbția proteinelor fiind scăzută în medie la 18,1% (limita normalului 15%), steatoreea, prezentă la 7 din 10 pacienți, a fost în medie de 17,1 g/24 ore (normal 6 g/24 ore). Aceste tulburări ale digestiei și absorbției proteinelor și lipidelor nu sînt consecința exacerbării florei intestinale, întotdeauna prezentă, deoarece antibioticele nu le influențează, ci se instalează ca urmare a insuficienței secreției pancreatice, fiind corectate prin administrarea de enzime pancreatice.

Pierderile fecale la pacienții gastrectomizați au fost în medie de 130 cal/24 ore, de aceea deficitul ponderal a fost atribuit în special aportului alimentar, care era cu 15% inferior necesităților (în medie 2 000 cal/24 ore în condițiile unei activități medii), din cauza disconfortului digestiv postprandial. Dovada este adusă de faptul că instituirea unui regim alimentar superior cu 15% valorii minime necesară pentru menținerea echilibrului ponderal, a fost urmată de instalarea unui bilanț pozitiv, tubul digestiv putînd resorbi cantitățile necesare menținerii unui bilanț echilibrat (4).

Alte cercetări, efectuate la pacienți cu gastrectomie totală, prin metoda prînzurilor de probă, au evidențiat tulburări profunde ale etapei intestinale a digestiei, consecutive în primul rînd scăderii importante a timpului de tranzit. Astfel la cei cu gastrectomie totală alimentele ingerate ajung în jejun în mai puțin de 5 minute, iar străbaterea jejunului se face în mai puțin de

60 minute, în timp ce la normali durează 188 minute. La omul normal 49% din alimentele ingerate străbat jejunul în prima oră, 31% în cea de a doua oră și 20% în ora a treia, comparativ cu cei cu gastrectomie totală la care 95% din alimente au trecut prin jejun în prima oră și pînă în două ore chimul a trecut și de ileon. Cu toate că timpul de contact al chimului cu mucoasa intestinului subțire este diminuat de 4 ori după gastrectomia totală și acest tranzit exagerat de rapid deține un rol în patogenia tulburărilor de digestie și absorbție postgastrectomie, rolul principal aparține scăderii activității enzimelor digestive, în special a celor pancreatice, a căror concentrație este scăzută la jumătate. Bila se secretă în cantități normale, dar sărurile biliare se găsesc parțial sub formă deconjugată, ca urmare a acțiunii florei microbiene exacerbate și, deci, nu își mai exercită acțiunile lor fiziologice. Asocierea acestor tulburări explică alterările digestiei și absorbției, care afectează în special lipidele. La omul normal în prima oră străbat jejunul 8,8 g lipide, din care se absorb 5 g, în timp ce la cei cu gastrectomie totală în aceeași perioadă trec prin jejun 16,9 g lipide și se absorb doar 4 g, resorbția lipidelor făcîndu-se în proporție de 90% la normali și de numai 35% la cei cu gastrectomie totală. Absorbția protidelor este de asemenea profund alterată, scăzînd la gastrectomizați la 20%, față de 90% la martori. Deși este posibil ca din cauza defectelor metodologice cifrele să fi fost exagerate, este evident că la pacienții cu gastrectomie totală există tulburări severe de digestie și absorbție, care dețin un rol fundamental în patogenia deficitului ponderal postoperator (7).

Diferențele dintre cele două studii se datorează, probabil, faptului că în cercetările de bilanț au fost incluse și modificările suferite de alimente în colon, unde sub influența florei bacteriene este continuată digestia și rezultă anumiți subproduși — acizi grași și mai ales aminoacizi — care se pot resorbi parțial din colon prin difuziune (3).

Tulburările de digestie și absorbție provocate de gastrectomiile totale se datorează suprimării secreției clorhidropeptice și funcției de rezervor în care se acumulează alimentele ingerate, dar mai ales sînt consecința ajungerii rapide și neprelucrate a alimentelor în intestin.

Gastrita atrofică profundă

Gastrita atrofică profundă, caracterizată prin dispariția celulelor producătoare de HCl și pepsină, realizează suprimarea selectivă a funcției secretorii, cu păstrarea funcției motorii. La acești bolnavi digestia se face aproape normal, apetitul este în general puțin afectat, scaunele sînt de aspect normal, dar în cazul ingestiei unor cantități crescute de carne conțin un mare număr de fibre musculare nedigerate, în aproximativ 10% din cazuri există steatoree discretă (6—10 g/24 ore) consecință a tulburărilor funcționale intestinale. Malabsorbția vitaminei B_{12} este constantă, fiind datorată absenței factorului intrinsec gastric. Avitaminoza B_{12} tulbură nu numai eritropoieza, provocînd anemie megaloblactică, dar alterează și activitatea regenerativă a mucoasei intestinale, determinînd tulburări trofice, care explică steatoareea și diminuarea absorbției xilozei (observată la 1/3 din pacienți) și agravează malabsorbția vitaminei B_{12}.

Gastritele atrofice se însoţesc constant de hipergastrinemie, ca urmare a absenţei inhibiţiei secreţiei hormonului consecutivă lipsei HCl. Excesul de gastrină nu are însă consecinţe patologice la aceşti bolnavi, deoarece celulele parietale sînt şi ele atrofiate. Aclorhidria favorizează înmulţirea masivă a germenilor în jejun, ajungînd de la 10^{-3}/ml la 10^{-6}—10^{-7}/ml, modificare de asemenea lipsită de consecinţe patologice, deoarece administrarea de antibiotice nu influenţează tulburările intestinale menţionate anterior.

Concluzia cercetărilor efectuate la pacienţii cu gastrite atrofice este că absenţa secreţiei gastrice acide nu provoacă tulburări importante ale digestiei şi absorbţiei (1).

Vagotomiile

Vagotomiile se efectuează de asemenea pentru suprimarea funcţiei secretorii a stomacului. Dar vagotomia tronculară, practicată imediat sub diafragm, are consecinţe multiple, afectînd nu numai secreţia (suprimă secreţia gastrică nocturnă, reduce răspunsul secretor postprandial şi secreţia de gastrină), dar şi motricitatea gastrică (se pierde tonusul fundului şi slăbeşte activitatea pompei antrale), necesitînd asocierea unei operaţii de drenaj gastric. Efectele intervenţiei nu se opresc numai la stomac, ci provoacă şi dilataţia segmentelor superioare ale intestinului, întîrzierea evacuării bilei din colecist şi reducerea la jumătate a secreţiei pancreatice. Vagotomia supraselectivă suprimă doar ramurile nervoase care inervează fundusul gastric — zona secretorie clorhidropeptică — dar nu lezează inervaţia regiunii antropilorice, nu provoacă tulburări de evacuare gastrică şi nu necesită intervenţii de drenaj.

Consecinţele vagotomiilor sînt mai reduse decît cele ale gastrectomiilor, nu afectează decît rareori echilibrul ponderal, nu produc steatoree (cele proximale), iar cînd apare această tulburare (vagotomie tronculară) este moderată şi nu afectează nutriţia, nu determină tulburări ale resorbţiei calciului, iar resorbţia vitaminei B_{12} este doar uşor diminuată, de aceea anemiile megaloblastice sînt absente, în schimb, fiind frecvente anemiile feriprive instalate tardiv postoperator.

Vagotomiile produc suprimarea secreţiei gastrice acide, dar şi tulburări ale evacuării stomacului. Astfel după un prînz complex conţinînd un marker, semievacuarea gastrică are loc la normali în 40 minute, iar la o săptămînă după o vagotomie proximală în 148 minute şi după o vagotomie tronculară în 130 minute. După o lună de la intervenţie, la cei cu vagotomie proximală evacuarea gastrică s-a normalizat (53 minute), dar la cei cu vagotomie tronculară se menţine încă întîrziată (83 minute) şi numai după 6 luni se normalizează (6). Alţi autori (10) au constatat că evacuarea unui prînz lichid este foarte rapidă şi după un an de la vagotomia tronculară cu piloroplastie, în 40 minute evacuîndu-se 80% din cantitatea ingerată, faţă de numai 15% la martori. La acelaşi lot de pacienţi evacuarea prînzurilor solide s-a dovedit accelerată la jumătate şi lentă la restul.

Explicaţia acestei tulburări disociate este dată de faptul că fundusul şi corpul gastric deţin rolul fundamental în evacuarea lichidelor, iar antrul controlează evacuarea solidelor. Lichidele se evacuează mai ra-

pid după vagotomie, deoarece fundusul nu se mai relaxează, ci își menține tonusul împingînd lichidele spre pilor, iar întîrzierea evacuării solidelor este rezultatul diminuării forței pompei antrale.

Vagotomiile reduc substanțial secreția acidă gastrică, parțial și secreția exocrină pancreatică și, cu toate că nu lezează direct stomacul, tulbură corelațiile între tonus și peristaltism și suprimă evacuarea ritmică a conținutului gastric în duoden.

Gastrectomiile parțiale

Gastrectomiile parțiale constau în rezecția regiunii antropilorice și a corpului gastric, lăsînd pe loc 1/3 superioară și au ca scop înlăturarea zonei secretoare clorhidropeptice și a pompei antropilorice. Consecințele sînt diferite în funcție de modul de restabilire a circuitului digestiv, respectiv dacă restabilirea se face printr-o anastomoză gastro-ileală termino-terminală, cu scurtcircuitarea cadrului duodenal (rezecție tip Billroth II, Reichel-Polya sau Finsterer), sau printr-o anastomoză gastro-duodenală termino-terminală, cu menținerea circuitului transduodenal (rezecție tip Billroth I sau Péan) (5).

Postoperator 1/3 din pacienți sînt asimptomatici, 1/3 prezintă tulburări dispeptice postprandiale minore și sînt subponderali, iar 1/3 pierd în greutate, la unii din ei putînd fi evidențiat un deficit al capitalului proteic, manifestat în special prin diminuarea proteinelor musculare și mai puțin prin scăderi ale proteinemiei și ale proteinelor eritrocitare. Scăderea ponderală la acești pacienți este consecința unei malabsorbții proteice reale, iar la ceilalți este urmarea aportului alimentar insuficient din cauza disconfortului postprandial. Digestia propriu-zisă este de asemenea parțial tulburată, la aproximativ 20% din pacienți existînd steatoree și creatoree. Mecanismele acestor tulburări sînt multiple, dar toate sînt de fapt consecința pierderii funcției de rezervor a stomacului. Evacuarea gastrică se realizează la normali în prima oră în proporție de 49% dintr-un prînz complex, în aceeași perioadă de timp eliminîndu-se 58% la cei care au suferit o rezecție tip Billroth I și 79% după rezecțiile de tip Billroth II (7). Alți autori au precizat că după rezecții parțiale evacuarea gastrică se efectuează bifazic: o fază rapidă cu durată de aproximativ 40 minute, în care se evacuează 70% din prînzul lichid ingerat (la normali numai 15%) și o fază lentă, care se întinde între minutele 40 și 120, în care se evacuează și restul prînzului, mai lent ca la normali, fără a se evidenția diferențe între cei care au suferit gastrectomii de tip Billroth I sau II. Aceeași evacuare bifazică a fost constatată pentru prînzurile solide, faza inițială fiind și mai rapidă și cu durată mai scurtă (9). Stomacul se evacuează după un prînz solid în 3—4 ore la normali și în mai puțin de 2 ore la rezecați.

Tranzitul de-a lungul intestinului subțire se face de asemenea mai rapid după gastrectomii. La normali jejunul este străbătut în totalitate în 188 minute, la cei cu gastrectomii tip Billroth I în 167 minute și la cei cu rezecții tip Billroth II în 136 minute. Evacuarea gastrică și jejunală rapidă explică prezența sindromului dumping la 15—20% din gastrectomizați. Manifestările clinice locale și generale ale acestei complicații apar precoce după masă (15 minute), durează 1/2 oră și se calmea-

ză mai ales dacă bolnavul se culcă și se datorează destinderii rapide a anselor jejunale de către alimentele ingerate (mai ales glucide), care acționează atît prin prezența lor, cît și prin mecanism osmotic, atrăgînd apă în intestin, ceea ce are ca urmare hipovolemie și hipotensiune arterială. S-a demonstrat însă și intervenția unor mecanisme umorale, constînd în descărcări de serotonină și hormoni gastro-intestinali.

Tulburările digestive la gastrectomizați tip Billroth II sînt și consecința răspunsului bilio-pancreatic asincron față de trecerea bolului alimentar, mai accentuat în rezecțiile tip Billroth II decît în rezecțiile Billroth I. Ca urmare a acestui asincronism, numai o parte din bolurile alimentare sînt impregnate cu sucuri digestive. Dar și concentrația enzimelor pancreatice în lichidul intestinal este scăzută la jumătate la acești pacienți, atît prin diminuarea secreției lor, cît și prin diluția consecutivă transferului hidric în lumenul jejunal. Diminuarea activităților enzimatice tulbură digestia și absorbția proteinelor și mai ales a lipidelor. Astfel, proteinele se absorb în proporție de 12,1 g la normali, absorbția lor scăzînd la 6,5 g după gastrectomiile tip Billroth I și la 3,4 g după cele de tip Billroth II, iar absorbția lipidelor de la 11,3 g la normali, scade la 9 g după rezecțiile tip Billroth I și la 6,5 g după rezecțiile Billroth II. S-au mai evidențiat scăderi ale absorbției intestinale a calciului, similare după rezecțiile Billroth I sau II, evidențiate prin osteoporoze, frecvent observate după aceste intervenții (2), precum și tulburări ale resorbției fierului organic din alimente, care explică anemiile feriprive ușoare, prezente la aproape jumătate din rezecați. Absorbția fierului anorganic (ascorbat feros) nu este alterată după rezecții gastrice, în timp ce absorbția fierului alimentar, de la 11% la martori, scade la 4% după rezecțiile Péan și la 2% după rezecțiile Reichel-Polya. Tulburări ale absorbției vitaminei B_{12} cu anemie megaloblastică consecutivă au fost observate numai la 7% din rezecați și se datorează absenței factorului intrinsec secretat de către celulele parietale (8). Absorbția acidului folic nu este alterată la acești pacienți (11).

Datele furnizate de patologia gastrică demonstrează că funcția secretorie are o importanță redusă, secreția clorhidropeptică fiind utilă pentru digestie, dar nu indispensabilă, lipsa ei putînd fi perfect compensată de către enzimele din intestin. Funcția principală a stomacului apare a fi cea motorie, stomacul fiind un rezervor cu capacitate reglabilă vegetativ și endocrin, unde alimentele ingerate suferă transformări fizice importante, fiind apoi evacuate ritmic în duoden, într-un ritm adecvat pentru buna desfășurare a proceselor de digestie și absorbție. Lipsa acestor funcții motorii, realizate prin gastrectomiile parțiale și mai ales prin cele totale, este cauza tulburărilor dispeptice acuzate de unii bolnavi după asemenea operații (12).

Bibliografie selectivă

1. ARAVANITAKIS C., LYFORD C. L., FOLSCROFT J. — *Amer. J. Med.*, 1977, 63, 859.
2. AUKEE S., ALHAVA E. M., KARJALAINEN P. — *Scand. J. Gastroent.*, 1975, 9, 165.
3. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion, Gaston Doin, Paris, 1980, 96—101.
4. BRADLEY E. L., ISAACS J. T., HERSCH T., DAVIDSON E. D., MILLIKAN W. — *Ann. Surg.*, 1975, 182, 415.

5. BRADLEY E. L., ISAACS J. T., DEL MAZO J., HERSCH T. — *Surgery*, 1977 81, 684.
6. HOWLETT P., SHEWER M. J., BARBER D. C., WARD A. S., PEREZ AVILA C. A., DUTHIE M. L. — *Gut*, 1976, 17, 542.
7. KIEKENS R. — Digestion et absorption digestive des graisses et des proteines chez le sujet normal et après gastrectomie — *Acta med. belg.*, Ed. 1963.
8. LINDENBAUM J., PEZZIMENTI J. F., SMEA N. — *Ann. intern. Med.*, 1974. 80, 326.
9. MAC GREGOR I. L., PARENT J., MEYER J. M. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 195.
10. MAC GREGOR I. L., MARTIN P., MEYER J. M. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 206.
11. MAJUNSSON B. — *Scand. J. Haemat.*, 1976, *suppl.* 28.
12. PRYOR J. P., O'SHEA M. J., BROOKS P. L., DATAR G. K. — *Ann. J. Med.*, 1971, 51, 5.

etapa intestinală a digestiei

În stomac alimentele au suferit importante modificări fizice, după fragmentarea în particule cît mai mici și a[illegible] sucul gastric, constituind o masă semilichidă — chimul gas[illegible] ac-țiunea enzimelor sucului gastric s-a început și digest[illegible] mai a[illegible] pro-teinelor, c[illegible] s[illegible]aci sînt transformate parțial în oligo-peptide, care vor fi degradate în continuare pînă la produși absorbabili.

Digestia propriu-zisă a alimentelor are loc în intestinul subțire, pînă la valvula ileo-cecală proteinele și lipidele fiind total digerate, iar glucidele în proporție de peste 80% și tot pînă la acest nivel fiind absorbiți peste 90% din produșii finali ai digestiei. În general se admite că segmentele superioare ale intestinului subțire ar deține în special rol digestiv și ar participa mai puțin la procesele de absorbție, în timp ce în segmentele inferioare ale intestinului aceste roluri se inversează.

Chimul gastric foarte acid, evacuat fracționat în duoden, va trebui mai întîi să fie neutralizat, pentru a putea suferi acțiunea enzimelor pancreatico-intestinale, care acționează numai în mediu alcalin. Neutralizarea acidității chimului se face în segmentul duodenal superior, constituit din cei cîțiva centimetri de la nivelul sfincterului piloric pînă la deschiderea ampulei Vater. În mucoasa acestui segment duode-mai se găsesc numeroase glande mucoase Brunner, care secretă o cantitate redusă de suc, lipsit de enzime, dar bogat în mucus alcalin. Secreția duodenală (la cîine 1 ml/oră) crește de 4—5 ori cît timp are loc evacuarea conținutului gastric și, prin conținutul său în mucus și HCO_3^-, neutralizează HCl chimului gastric, protejînd mucoasa duodenală de efectele nocive ale acidității. Ajungerea chimului acid în duoden declanșează și mecanismele neuro-reflexe și hormonale, care încetinesc evacuarea gastrică și sistează secreția sucului gastric.

Secreția segmentului descendent duodenal este declanșată de contactul mucoasei cu chimul acid, dar și de acțiuni mecanice, chimice și osmotice. Dintre constituenții chimului gastric, efectul stimulant cel mai puternic îl exercită aciditatea, deși unii autori au putut obține un efect secretagog net prin prînzuri bogate în lipide și chiar prin soluții glucozate. Mecanismul esențial de declanșare a secreției este probabil umoral, deoarece efectul secretagog este prezent și pe anse transplantate. Se admite în general că secreția ar fi datorată descărcării de secretină, deși probabil că mecanismul secreției duodenale este mult mai complex, implicînd, în afara secretinei, și alți hormoni gastro-intestinali (gastrina, pancreozimina, glucagonul etc.) (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

5. BRADLEY E. L., ISAACS J. T., DEL MAZO J., HERSCH T. — *Surgery*, 1977 81, 684.
6. HOWLETT P., SHEWER M. J., BARBER D. C., WARD A. S., PEREZ AVILA C. A., DUTHIE M. L. — *Gut*, 1976 17, 582.
7. KIEKENS R. — Digestion et absorption digestive des graisses et des protéines chez le sujet normal et après gastrectomie — *Acta med. belg.*, Ed. 1963.
8. LINDENBAUM J., PEZZIMENTI J. F., [illegible] SHEA N. — *Ann. intern. Med.*, 1974 80, 326.
9. MAC GREGOR I. L., PARENT J., MEYER J. M. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 195.
10. MAC GREGOR I. L., MARTIN P., MEYER J. M. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 206.
11. MAJUNSSON B. — *Scand. J. Haemat.*, 1976, *suppl.* 28.
12. PRYOR J. P., O'SHEA M. J., BROOKS P. L., DATAR G. K. — *Am. J. Med.*, 1971, 51, 5.

În stomac alimentele au suferit importante modificări fizice, după fragmentarea în particule cît mai mici şi amestecul cu sucul gastric, constituind o masă semilichidă — chimul gastric. Concomitent, sub acţiunea enzimelor sucului gastric s-a început şi digestia, mai ales a proteinelor, care sub influenţa pepsinei sînt transformate parţial în oligopeptide, care vor fi degradate în continuare pînă la produşi absorbabili.

Digestia propriu-zisă a alimentelor are loc în intestinul subţire, pînă la valvula ileo-cecală proteinele şi lipidele fiind total digerate, iar glucidele în proporţie de peste 80% şi tot pînă la acest nivel fiind absorbiţi peste 90% din produşii finali ai digestiei. În general se admite că segmentele superioare ale intestinului subţire ar deţine în special rol digestiv şi ar participa mai puţin la procesele de absorbţie, în timp ce în segmentele inferioare ale intestinului aceste roluri se inversează.

Chimul gastric foarte acid, evacuat fracţionat în duoden, va trebui mai întîi să fie neutralizat, pentru a putea suferi acţiunea enzimelor pancreatico-intestinale, care acţionează numai în mediu alcalin. Neutralizarea acidităţii chimului se face în segmentul duodenal superior, constituit din cei cîţiva centimetri de la nivelul sfincterului piloric pînă la deschiderea ampulei Vater. În mucoasa acestui segment duodenal se găsesc numeroase glande mucoase Brunner, care secretă o cantitate redusă de suc, lipsit de enzime, dar bogat în mucus alcalin. Secreţia duodenală (la cîine 1 ml/oră) creşte de 4—5 ori cît timp are loc evacuarea conţinutului gastric şi, prin conţinutul său în mucus şi HCO_3^-, neutralizează HCl chimului gastric, protejînd mucoasa duodenală de efectele nocive ale acidităţii. Ajungerea chimului acid în duoden declanşează şi mecanismele neuroreflexe şi hormonale, care încetinesc evacuarea gastrică şi sistează secreţia sucului gastric.

Secreţia segmentului descendent duodenal este declanşată de contactul mucoasei cu chimul acid, dar şi de acţiuni mecanice, chimice şi osmotice. Dintre constituenţii chimului gastric, efectul stimulant cel mai puternic îl exercită aciditatea, deşi unii autori au putut obţine un efect secretagog net prin prînzuri bogate în lipide şi chiar prin soluţii glucozate. Mecanismul esenţial de declanşare a secreţiei este probabil umoral, deoarece efectul secretagog este prezent şi pe anse transplantate. Se admite în general că secreţia ar fi datorată descărcării de secretină, deşi probabil că mecanismul secreţiei duodenale este mult mai complex, implicînd, în afara secretinei, şi alţi hormoni gastro-intestinali (gastrina, pancreozimina, glucagonul etc.) (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

Stimularea pneumogastricului și injectarea de acetilcolină sau eserină stimulează de asemenea secreția porțiunii superioare a duodenului, fiind urmată de secreția unui suc cu compoziție asemănătoare secreției *à jeun*, dovadă a implicării unui mecanism secretor colinergic. În schimb, secreția glandelor Brunner este inhibată de stimularea simpaticului, ceea ce a sugerat ipoteza alterării acestui mecanism în patogenia ulcerului duodenal.

Digestia constituenților chimului gastric are loc în duodenul inferior și jejuno-ileon sub influența concomitentă și succesivă a constituenților bilei și a enzimelor pancreatice și intestinale. Declanșarea mecanismelor secretorii și excretorii hepatopancreatico-enterale este consecința ajungerii în duoden a chimului gastric și se realizează atît printr-un mecanism neurovegetativ cu mediație colinergică, cît mai ales prin descărcarea unor hormoni din mucoasa duodenului inferior (secretina, colecistokinina etc.).

Secreția complexului hepato-pancreatico-enteral este reglată adecvat cantitativ și calitativ în funcție de volumul și compoziția chimică a chimului gastric, prin mecanisme încă puțin cunoscute. Secreția biliară, deși lipsită de enzime, deține roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor (trigliceride, colesterol, vitamine liposolubile) prin sărurile acizilor biliari care, avînd proprietăți detergente, scad tensiunea superficială a globulelor lipidice, desfăcîndu-se în particule extrem de fine — emulsionare —, astfel crescînd enorm suprafața de acțiune a enzimelor lipolitice și, apoi, constituie micelii cu produșii finali ai digestiei lipidelor (acizii grași și monogliceridele), care astfel devin hidrosolubili și pot fi absorbiți. Prin conținutul său bogat în HCO_3^-, bila contribuie de asemenea la alcalinizarea chimului, asigurînd un mediu cu reacție optimă pentru activitatea enzimelor pancreatico-intestinale, iar prin sărurile biliare, mai ales deconjugate, bila exercită un efect laxativ prin diminuarea reabsorbției colice a apei și electroliților și prin stimularea motricității. Sucul pancreatic, prin enzimele puternice pe care le conține, realizează degradarea hidrolitică a tuturor principiilor alimentari, obișnuit nu pînă la produșii finali absorbabili. Acțiunea enzimelor pancreatice este importantă mai ales pentru digestia lipidelor și a protidelor, după cum a reieșit din studiul eliminărilor fecale după pancreatectomii totale. Prin conținutul în HCO_3^-, adaptat în funcție de aciditatea chimului gastric, sucul pancreatic contribuie la neutralizarea rapidă a HCl și la creearea condițiilor optime pentru activitatea enzimelor pancreatice. Secreția intestinală, prin numeroasele enzime prezente în special la nivelul „marginii în perie" a enterocitelor, desăvîrșește digestia pînă la produși simpli absorbabili, iar prin aportul unor cantități crescute de apă în lumenul intestinal favorizează desfășurarea reacțiilor hidrolitice și a absorbției produșilor digestiei.

SECREŢIA BILIARĂ



Ficatul, organ cu multiple roluri metabolice, vasculare etc., intervine cu o pondere importantă şi în procesele de digestie şi absorbţie, prin produsul său de secreţie externă — bila. Elaborată continuu de către hepatocite prin procese complexe de secreţie şi descărcată în canaliculii biliari, bila este transportată apoi printr-un sistem de canale pînă în vezicula biliară, unde se acumulează în perioadele interdigestive şi este intens concentrată (obişnuit de aproximativ 5 ori, dar uneori de 10—12 ori), datorită unor schimburi hidro-ionice. În timpul digestiei, bila stocată în colecist, împreună cu cea din canalele biliare mari, este evacuată în duoden, sub acţiunea descărcărilor de CCK şi a stimulării vagale.

Bila reprezintă o cale de eliminare pentru anumiţi produşi endogeni (pigmenţi biliari rezultaţi din catabolismul Hb, colesterol, lecitine etc.), pentru unele substanţe exogene (săruri ale metalelor grele, coloranţi, substanţe radiologice de contrast, numeroase droguri etc.), precum şi pentru sărurile acizilor biliari, sintetizaţi din colesterol de către hepatocite. Prin sărurile biliare bila, deşi nu conţine nici o enzimă, deţine roluri fundamentale în digestia şi absorbţia lipidelor, în lipsa bilei din intestin peste 40% din lipidele ingerate fiind eliminate prin scaun.

Discrepanţa dintre importanţa sărurilor biliare pentru digestia şi absorbţia lipidelor şi capacitatea limitată a hepatocitelor de a le sintetiza, este rezolvată prin circulaţia lor enterohepatică, sărurile biliare fiind secretate, reabsorbite şi din nou secretate, fiecare moleculă participînd la 15—20 asemenea cicluri înainte de a fi excretată. La om, ficatul excretă prin bilă în intestinul subţire 20—30 g acizi biliari, din care numai 0,5—0,7 g se elimină zilnic prin scaun, restul fiind reabsorbiţi.

Anatomia funcţională a ficatului şi căilor biliare

Secreţia biliară, rezultat al unor procese complexe de secreţie şi excreţie, este elaborată de către hepatocite, care extrag din sîngele sinusoidelor anumiţi produşi pe care îi elimină în capiliculele biliare ramificaţiile iniţiale ale arborelui biliar. Anatomia funcţională hepatică are la bază, deci acest sistem ternar: sinusoid-hepatocit-canalicul biliar, (fig. 98), ale cărui elemente constitutive se află în relaţii complexe, hepatocitele, grupate sub forma unor lame celulare anastomozate, constituind o masă tisulară continuă, asemănătoare unui burete, în ochiurile căreia se găsesc reţele vasculare, biliare şi venoase. Celulele hepatice constituie

deci nişte plăci unicelulare interpuse între sîngele din sinusoide şi sistemul biliar.

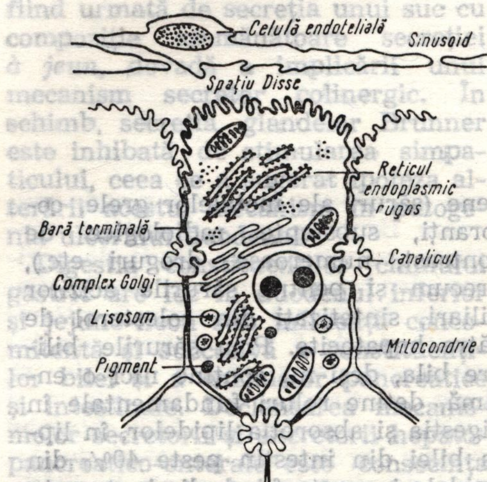


Fig. 98 — Complexul sinusoid-hepatocit-canalicul biliar (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R., 1976).

Hepatocitul

Hepatocitul, care constituie aproximativ 2/3 din masa hepatică, este o celulă epitelială de formă poliedrică, cu diametrul de 18—26 μ şi volumul de 11 μ^3, cu unu sau doi, rar mai mulţi nuclei, dispuşi în grămezi grosolane (nucleonemata). Nucleul este bine delimitat de o dublă membrană, a cărei foiţă externă, în contact intim cu citoplasma şi cu organitele sale, formează nişte pliuri intranucleare, cu conţinut citoplasmic. Cele două foiţe, externă şi internă, fuzionează în multe locuri, formîndu-se aici porii nucleului, la nivelul cărora se găseşte un strat de material granular fin, care favorizează schimburile dintre cromonemă şi nucleoplasmă, pe de o parte, şi citoplasmă, pe de altă parte. S-au evidenţiat comunicări directe între membrana nucleului şi reticulul endoplasmic granular, membrana nucleară fiind considerată ca o parte a reticulului endoplasmic, dovadă fiind prezenţa la nivelul membranei nucleare a activităţilor nucleotidazică şi glucoză-6-fosfatazică, ce caracterizează reticulul endoplasmic (27). Membrana externă a nucleului se continuă cu reticulul endoplasmic granular, iar spaţiul dintre cele două membrane ale nucleului cu lumenul reticulului endoplasmic. S-au observat extruzii de material nuclear în citoplasmă (granule de ARN) (66).

Nucleul are diametrul de 12μ, conţine 1—2 nucleoli, multă cromatină, cromozomi şi granulaţii. Nucleolul prezintă o structură fibrilară (ADN) şi una granulară (ARN), care deţine un rol esenţial în sinteza ARN-ului ribosomal. Cromatina este dispusă sub formă de fibrile dense. Porţiunea activă a acesteia este cunoscută sub numele de eucromatină, iar porţiunea represată — heterocromatina —, este alcătuită din agregate de fibrile cu densitate mare electronică (25).

În interiorul nucleului se găsesc incluzii, rezultate ale proceselor de pinocitoză (incluzii de glicogen în diabet, glicogenoze şi boala Mauriac). S-au mai descris incluzii lipidice, feritinice şi de lipofuscină. Aşa-zişii corpi nucleari au fost observaţi, atît în procesele de regenerare, cît şi în hepatita virotică. În unele infecţii virale apar cristale virotice în nucleu.

Mitocondriile — organitele citoplasmatice cele mai importante ale hepatocitului — se găsesc răspîndite în întreaga celulă, exceptînd mici zone din regiunea apicală, de-a lungul marginilor laterale, precum şi la baza hepatocitului. O celulă hepatică conţine aproximativ 2 500 mitocondrii, numărul lor fiind variabil în funcţie de condiţiile fiziologice sau biologice ale celulei (descresc, de exemplu, în perioadele de regenerare). Mitocondriile, care reprezintă 25% din ma-

sa hepatică, au formă alungită, de bastonaş, şi sînt învelite de o membrană dublă, a cărei foiţă externă se repliază, formînd nişte criste transversale care conferă mitocondriei un aspect triat. Cristele sînt subţiri, dispuse la intervale neregulate, rareori înconjurînd complet mitocondria. Diametrul mitocondriei variază între 0,35—0,74 μ, iar volumul mediu este estimat la 0,84 μ^3.

La nivelul mitocondriilor este localizată activitatea metabolică fundamentală a celulei, datorită echipamentului enzimatic bogat. În matricea mitocondrială se găsesc aproximativ 16 enzime: majoritatea enzimelor ciclului Krebs, enzime de oxidoreducere, enzime care participă la oxidarea acizilor graşi, dehidrogenaze NAD- şi NADP-dependente, adenozin-5-fosfataza, adenozintrifosfataza, fumaraza. Aspartataminotransferaza este localizată pe faţa externă a membranei interne, citocromul b 5 şi monoaminoxidaza sînt localizate la nivelul membranei externe, adenilatkinaza în spaţiul intermembranar, citocromul c şi enzimele respiratorii pe membrana internă, iar glutamatdehidrogenaza la nivelul matricei (18).

Mitocondriile reprezintă sediul fosforilării oxidative şi al sintezei acidului adenozintrifosforic. Izolate prin centrifugare diferenţiată şi obţinute în stare pură cu ajutorul unei soluţii de dextroză (34), mitocondriile conţin 65% proteine, 35% lipide şi o cantitate redusă de acid ribonucleic. Fosfolipidele care intră în constituţia lor participă la transportul de electroni.

Dispoziţia mitocondriilor recunoaşte o topografie intracelulară şi alta lobulară. În hepatocit, mitocondriile prezintă o relaţie spaţială strînsă cu reticulul endoplasmic granular, care înconjoară parţial mitocondria, se aglomerează în jurul nucleului, de-a lungul suprafeţei sinusoidale, în vecinătatea picăturilor de trigliceride din citoplasmă. Această dispoziţie ar putea sugera o legătură cu oxidarea grăsimilor. Intralobular ele sînt mai numeroase şi mai mari în zonele periportale.

Reticulul endoplasmic, format dintr-o reţea canaliculară care potenţial se continuă cu spaţiul extracelular, reprezintă sistemul circulator al celulei. Datorită structurii sale tubulare şi veziculare, reticulul endoplasmic realizează o enormă suprafaţă de membrană pentru schimburile de substanţe. Calea de transport specializată, realizată de canalele reticulului endoplasmic, depăşeşte cu mult atribuţiile unui spaţiu care favorizează fluxul macromoleculelor, întrucît multe dintre acestea sînt modificate şi completate în timpul transportului. Suprafaţa de membrană a reticulului endoplasmic în 1 mg de ţesut hepatic este de ordinul a 4,2 m^2. Se diferenţiază un reticul endoplasmic granular şi unul neted, care se continuă între ele. Reticulul endoplasmic granular se caracterizează prin prezenţa de granule electronoopace pe suprafaţă, acestea fiind particule de ribonucleoproteine, descrise de Palade sub numele de ribosomi.

Din suprafaţa de membrană a reticulului endoplasmic 2/3 este ocupată de ribosomi, pe 1 μ^3 aglomerîndu-se 240—340 asemenea elemente. Un hepatocit conţine 9—10 milioane ribosomi (19), formaţi din subunităţi de dimensiuni variabile, asamblate una cu alta şi separate prin intervale distincte.

Nu toţi ribosomii participă la sinteza tuturor proteinelor intramembranare sau de export. Tipurile diferite de specializare a acestora sînt evidenţiate de diferenţele în structura lor internă, de variaţiile în fixarea pe membrană, de influenţa stării fizice asupra membranei ribo-

somilor și de distribuția lor regională diferită (18).

Reticulul granular este format din cisterne, acoperite de o membrană cu grosimea de 80 Å, mai numeroase în vecinătatea nucleului, a aparatului Golgi, în zonele pericanaliculară și perisinusoidală. În interiorul lobulului cisternele sînt dispuse mai ales în regiunea periportală.

Reticulul endoplasmic granular intervine în sinteza și secreția substanțelor proteice, inclusiv a albuminei. Unitatea funcțională cea mai mică implicată în sinteza proteinelor este polisomul (46). Polipeptidele constituente ale albuminei sînt aparent sintetizate la nivelul polisomilor care acoperă membrana externă a reticulului endoplasmic și apoi sînt secretate în lumenul acestuia. După desăvîrșirea sintezei, albumina este eliberată în veziculele secretoare, de unde este transportată pe fața anterioară a aparatului Golgi.

Sistemul reticulului endoplasmic prezintă o impresionantă heterogenitate biochimică, veziculele microsomale conținînd diferite enzime. Se apreciază că fiecare veziculă conține cel puțin o moleculă de glucoză-6-fosfatază sau citocrom b 5. S-au identificat de asemenea două sisteme implicate în transportul electronilor:

a) sistemul de hidroxilare, localizat în regiunea cu densitate joasă;
b) sistemul de oxidare NADPH.

Sinteza colesterolului și a trigliceridelor reprezintă funcții principale ale reticulului endoplasmic. Proteinele transportoare de steroli sînt esențiale pentru conversiunea scualenului citosolic în colesterol microsomal. Microsomii mai conțin o substanță poliprenoidă (dolichol, unități 6—23 izopren), care în forma ei fosforilată reacționează cu unele glicoproteine, în acest fel zaharurile hidrosolubile, devenite lipofilice, pot traversa straturile membranelor lipidice bilamelare. Dolichol-fosfatul de la nivelul aparatului Golgi mediază transferul galactozei din UDP — galactoză în retinol-fosfat. Este posibil ca la nivelul membranei microsomale să se găsească și alți cărăuși lipidici, care să servească la transportul substratelor neglucidice.

Nu numai proteinele, dar și lipidele urmează calea de secreție amintită: reticul endoplasmic granular — reticul endoplasmic neted — aparat Golgi — sînge. Puține dintre substanțele secretate, ca de exemplu albumina, sînt complet sintetizate la nivelul ribosomilor.

Reticulul endoplasmic neted ocupă un spațiu mai mic decît reticulul granular, cu toate că deține funcții importante în metabolismul glucidelor, lipidelor, nucleotidelor, în conjugarea bilirubinei, detoxificarea medicamentelor și producerea de steroli. Reticulul neted are structură vezicular-sferică, sau structură tubulară (tuburi cu ramificații scurte). Cisternele măsoară 250—400Å.

Administrarea inductorilor enzimatici, de tipul fenobarbitalului, determină hipertrofia reticulului endoplasmic, însoțită de creșterea citocromului P 450 și P 448. Această hipertrofie se însoțește de creșterea sintezei de fosfolipide și proteine, inclusiv a citocromilor implicați.

Aparatul Golgi, situat la periferia hepatocitului, lîngă canaliculii biliari, dar putînd avea și o poziție juxtanucleară, este format dintr-o aglomerare de membrane netede, dispuse paralel de o parte și alta a unor vezicule mici sau a unor vezicule mari, care conțin granule grosolane, osmiofile (23) (fig. 99). Membranele prezintă pe alocuri cisterne, din care derivă veziculele și vacuolele. Saculele și veziculele aparatului Golgi sînt dispuse în grămezi numite dictosomi. O saculă Golgi este alcătuită

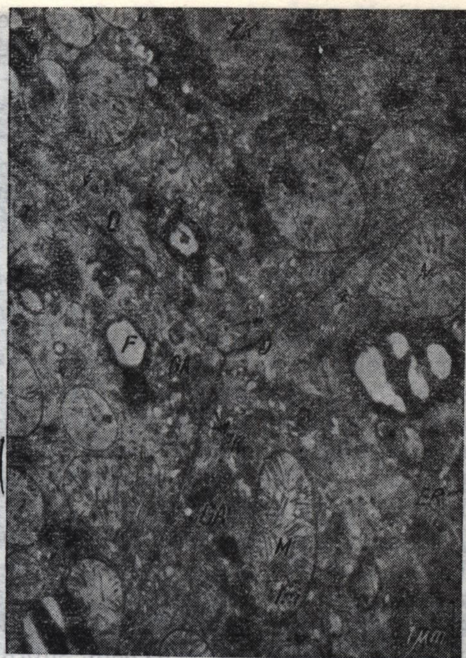


Fig. 99 — Aparatul Golgi.

M — mitocondrie; *D* — spațiu Disse; *GA* — aparat Golgi; *ER* — reticulul endoplasmic; *ZK* — nucleu; *F* — picături de grăsime.

dintr-un disc central neperforat și o zonă periferică, fenestrată, asemănătoare unei rețele de tuburi anastomozate. În interiorul cisternelor aparatului Golgi se găsesc niște particule electronodense cu diametrul de aproximativ 300 Å. Aceste particule sînt alcătuite din lipoproteine cu densitate foarte joasă (29, 38, 43). Originea aparatului Golgi este prezumată la nivelul membranei nucleare sau al reticulului endoplasmic.

În jurul aparatului Golgi se găsește un număr de vezicule, unele provenind din reticulul endoplasmic, iar altele chiar din aparatul Golgi. Aceste vezicule alcătuiesc un sistem, denumit GERL, din care derivă unii lisosomi, sistem ce exprimă legătura dintre aparatul Golgi, reticulul endoplasmic și lisosomi. GERL este situat de obicei pe fața concavă a aparatului Golgi, de care se deosebește prin absența dispoziției paralele a membranelor, prin absența activității tiaminopirofosfatazice și prin prezența fosfatazei acide.

Aparatul Golgi are două funcții esențiale: de sinteză și de transport intern. Desăvîrșește sinteza polizaharidelor, a glicolipoproteinelor și a glicoproteinelor, care înainte de a fi excretate sînt adunate aici și primesc partea glucidică a moleculei lor. Recent, s-a demonstrat că galactoziltransferaza, care deține un rol important în secreția celulară, este localizată la nivelul aparatului Golgi (68). Este implicat de asemenea în asamblarea lipoproteinelor cu densitate foarte joasă, prezente adesea în vezicule. Membranele aparatului Golgi conțin cantități mai mari de colesterol decît reticulul endoplasmic (68). Funcția de transport a aparatului Golgi, demonstrată pentru proteine, implică deplasarea veziculelor Golgi către spațiile Disse.

Lisosomii, identificați prin centrifugare diferențială de către De Duve, au diametrul de 0,3—0,5 μ, structură corpusculară și sînt situați în vecinătatea aparatului Golgi, spre zonele superioare ale hepatocitului. Inveliți de o membrană semipermeabilă de natură lipoproteică, fără criste, lisosomii primari conțin resturi mitocondriale și alți componenți citoplasmici, exprimînd funcțiile de sechestrare, depozitare și hidroliză pe care le îndeplinesc. Pentru exercitarea acestor funcții ei sînt prevăzuți cu un echipament enzimatic hidrolitic, care acționează în mediu acid: fosfatază acidă, ribonuclează, dezoxiribonuclează, β-glucuronidază etc.

Acțiunea fagocitară a lisosomilor interesează atît compușii endogeni, cît și pe cei exogeni. Din acest punct de vedere se diferențiază trei tipuri de lisosomi: autolisosomi, heteroliso-

somi și ambilisosomi. Autolisosomii ar fi dispuși în jurul canaliculilor biliari, sînt înveliți cu o singură membrană și conțin material granular și filamentos rezultat din digestia structurilor celulare, precum și particule de feritină și hemosiderină. Heterofagocitoza se produce de-a lungul spațiului Disse. Substanțele exogene sînt incorporate în vacuole citoplasmice (fagosomi), care se deplasează spre interiorul celulei, unde fuzionează cu lisosomii primari, formînd lisosomii secundari, în care are loc digestia. La sfîrșitul acestui proces rezultă un corp rezidual, care poate rămîne în celulă sau poate fi expulzat după ce a fuzionat cu membrana celulară.

În hepatocit a fost demonstrată deplasarea citoplasmatică a substanțelor, atît în spre suprafața biliară, cît și spre suprafața sinusoidală. Incorporarea materialului prin pinocitoză sau fagocitoză se produce mai ales la nivelul polului sinusoidal prin formarea de vacuole. Prin pinocitoză o parte din spațiul extracelular este înconjurată de membrană (plasmalemă), formînd o vacuolă care este împinsă în interiorul hepatocitului (entropie). Procesul invers, de exteriorizare a vacuolelor formate în interiorul celulei (fagocitoză), se numește secreție sau exotropie. În ambele procese, fața externă a membranei (glicocalixul) este orientată spre interiorul vacuolei de pinocitoză sau fagocitoză.

Granulele secretoare, localizate la nivelul veziculelor cu pereți netezi ale aparatului Golgi, capătă aspect vacuolar în timpul activității secretoare a hepatocitului. În hepatocitul în stare normală se găsesc rareori pigmenți endogeni sau exogeni. Prezența pigmenților ar fi în raport cu activitatea corpilor denși peribiliari și a granulelor de lipofuscină. Cercetările de electronomicroscopie au dovedit existența tranziției dintre corpii denși peribiliari și granulele de lipofuscină (55). Lipofuscina, care este un pigment fluorescent brun-galben, apare în hepatocit consecutiv uzurii și a senescenței și se acumulează în ficat în condițiile unei malnutriții cronice sau a bolilor cașectizante. Granulele de lipofuscină conțin lipide, compuși heminici și melanină. Pigmenții biliari sînt evidențiați în toate formele de icter. Granulele lor nu sînt bine circumscrise, deosebindu-se astfel de granulele de fier. În icterele prin obstrucție pigmenții biliari apar în corpii denși peribiliari, în canaliculii biliari și în celulele Kupffer.

Hepatocitul este învelit la periferie de o *membrană dublă lipidoproteică*, care emite microvilozități (fig. 100) ce măresc considerabil suprafața de membrană. Această suprafață este de 20 de ori mai mare în vecinătatea spațiului Disse, subliniind importanța schimburilor metabolice de la acest nivel. Spațiul Disse are grosimi variabile de 0,3—1,5 mμ, care ar depinde de dimensiunile microvilozităților. Grosimea membranei este de aproximativ 100 Å. În citoplasma imediat subiacentă suprafeței sinusoidale se găsesc numeroase vezicule cu perete neted și cu diametrul de 10 mμ, considerate drept vezicule de pinocitoză și avînd o participare activă la incorporarea macromoleculelor. S-a demonstrat existența unor strînse interacțiuni între constituenții membranei, în special proteinele, și proteinele citosolice de tipul microfilamentelor și microtubilor (28). La nivelul canaliculilor biliari, microvilozitățile sînt subțiri și neramificate, lungi de 0,5 μ și se proiectează în lumenul canalicular (5, 52). Ele manifestă o intensă activitate nucleozidtrifosfatazică, activitate variabilă alcalinfosfa-

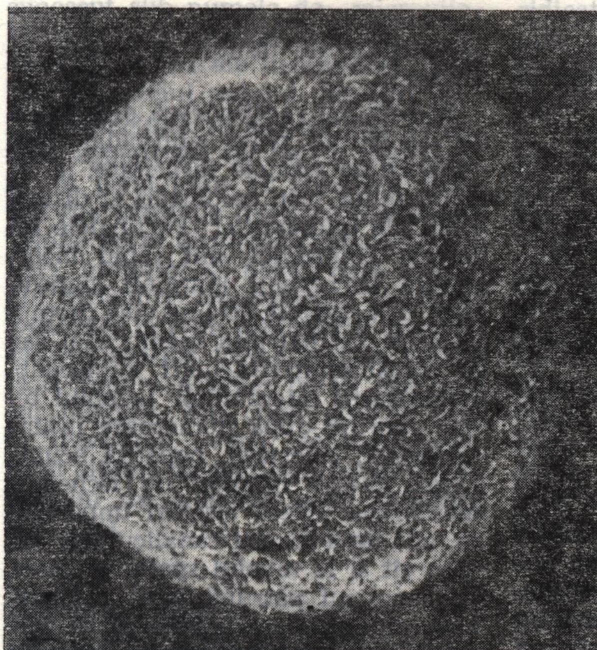


Fig. 100 — Membrana hepatocitului(microvilozități)

tazică și activitate slabă nucleozidmono- și difosfatazică.

La polul biliar membrana se îngroașă, prezentînd un glicocalix proeminent. La acest nivel membranele a două hepatocite se sudează prin punți protoplasmatice, realizînd așa-numiții desmosomi (fig. 101). După alți autori (Pavel, Cossel) spațiile intercelulare nu sînt complet obstruate, existînd comunicații între spațiul Disse și canaliculul biliar. Se cunosc trei tipuri de desmosomi: strînși, intermediari și largi, cei strînși și intermediari se găsesc la nivelul polului biliar, iar cei largi pe fețele laterale ale hepatocitului.

Membrana hepatocitului este prevăzută pe toată suprafața cu activitate 5-nucleotidazică, fiind descrisă o polaritate funcțională de membrană, caracterizată prin prezența ATP-azei Mg^{2+}-dependente și a fosfatazei alcaline la nivelul polului biliar și a citidinmonofosfatazei-Co-dependente la polul sinusoidal (62). Alți componenți enzimatici importanți ai membranei hepatocitare sînt adenilatciclaza și leucinaminopeptidaza. Adenilatciclaza, considerată drept cel mai bun marker al membranei hepatocitare, este un receptor β-2-adrenergic, activat de agoniștii adrenergici: glucagon, PGE 1 și de fluorura de sodiu. Toate aceste enzime dețin un rol important în transportul transmembranar al moleculelor.

Scanning-electronomicroscopia a diferențiat mai bine suprafața hepatocitului în: suprafața biliară, clivaj interhepatocitar, suprafața sinusoidală și suprafața din vecinătatea capsulei tracturilor portale sau a ve-

Fig. 101 — Desmosom



nelor hepatice. Suprafaţa canaliculară este formată din sculptarea în hepatocitele adiacente, delimitînd un capilicul biliar, care la acest nivel măsoară de la mai puţin de 0,05 μ pînă la 1 μ în diametru. Capiliculii din vecinătatea spaţiilor porte sînt mai largi. Lumenul capiliculilor înguşti este ocupat de către microvili. Deşi scanning-electronomicroscopia nu a evidenţiat conexiuni directe între canaliculii biliari şi spaţiile Disse, ramificaţiile canaliculilor biliari se extind uneori pînă pe o lungime de 0,1 μ la nivelul suprafeţei sinusoidale. Prin fotografierea stereoscopică s-au descris ramuri canaliculare intracelulare.

Suprafaţa intercelulară a membranei hepatocitare este cea mai netedă. Ea este prevăzută cu o varietate de depresiuni şi de protruziuni, cu diametrul de 0,2—0,5 μ, precum şi cu numeroase foramene mici cu diametrul de 100 Å sau mai puţin, care pot reprezenta deschiderile vacuolelor pinocitare (29, 49). Acestor protruziuni li se descrie o formă de buton de cămaşe şi li se atribuie un rol important în fixarea celulară.

Scanning-electronomicroscopia întăreşte observaţia că suprafaţa sinusoidală este mult mai dens acoperită de microvili, care măsoară 0,1 μ lărgime şi 0,5 μ lungime şi au la bază mici depresiuni. La nivelul colţurilor hepatocitului suprafaţa sinusoidală se prelungeşte în canaliculi, pe o lungime de 0,1—0,2 μ, prelungiri denumite recesuri perisinusoidale.

Suprafaţa hepatocitară din vecinătatea tracturilor portale conţine numeroşi microvili neregulaţi, care măsoară 0,1—0,2 μ în lăţime şi 0,2—0,5 μ în lungime. Forma acestora se aseamănă cu bastonaşele sau frunzele. La acest nivel apar şi suprafeţe zdrenţuite, care fixează hepatocitul de ţesutul conjunctiv adiacent.

Membrana reacţionează diferenţiat la injurii, la polul sinusoidal prin formare de vacuole fagocitare, iar la polul biliar prin balonizări şi distorsiuni ale microvililor. Particulele injectate endovenos sînt rapid incorporate la nivelul marginii sinusoidale. Substanţele străine sînt prompt regăsite în matricea membranei sau în corpii multiveziculari subiacenţi. Balonizarea microvililor la polul biliar survine după numeroase injurii (ischemie, colestază, hepatită acută). După 5—15 minute de ischemie, membrana suferă alterări importante, atît de-a lungul canaliculului biliar, cît şi la nivelul spaţiului Disse. În canalicul pătrund vezicule largi, cu prelungiri care le înconjoară, formînd un veritabil înveliş spiralat (55). În stări hipoxice, în şoc şi după electrocutare, apar vezicule mari la polul apical al hepatocitului.

Microvilozităţile hepatocitului diminuează în intoxicaţii, hepatite alcoolice subacute, ictere congenitale Dubin-Johnson şi Gilbert şi ficatul de stază. În ciroze se menţionează înmulţirea microvilozităţilor, proces

Fig. 102 — **Acinul hepatic**



cunoscut sub numele de „microvilozitare". În necrozele ficatului s-au descris rupturi ale membranei celulare la nivelul polului vascular.

Hepatocitele se dispun sub forma unei aglomerări de formă neregulată, în jurul unui ax complex, alcătuit din arteriola hepatică terminală, venula portă terminală, canaliculi biliari, limfatice și nervi, care emană din structuri preterminale similare, localizate într-un mic spațiu port. În centrul acestor formațiuni se găsește o ramură a venei porte, deci vasul nutritiv, sau chiar spațiul port în întregime, vena centrolobulară fiind situată la periferie. Aceste formațiuni se numesc *acini hepatici* (fig. 102).

Acinii hepatici

Acinii hepatici simpli sînt dispuși în jurul ramurilor terminale ale venei porte și ale arterei hepatice, care provin din cele mai mici spații Kierman. Între celulele care alcătuiesc acinul și vascularizația acestuia există o relație de zonă. Hepatocitele dispuse în imediata vecinătate a ramurilor vasculare axiale terminale sînt primele care primesc sînge proaspăt, bogat în oxigen și substanțe nutritive. Ele formează zona I, centrul cel mai activ și mai rezistent al acinului, cu cel mai mare potențial regenerativ. Aceste celule sînt bogate în mitocondrii alungite și dispun de un echipament enzimatic adaptat proceselor de oxidoreducere și de glicoliză. Hepatocitele din zona I sînt bogate în UDPG, UDPGT, fosforilază și glucoză-6-fosfatază, enzime prin intermediul cărora participă activ atît la sinteza glicogenului, cît și la glicogenoliză. Activitatea enzimelor respiratorii, mai ales a dehidrogenazei succinice și a citocromoxidazei, este de asemenea ridicată. Abundența lisosomilor bogați în fosfatază acidă determină o intensă pinocitoză și favorizează absorbția substanțelor nutritive.

La periferia acinului se găsește zona a III-a adaptată depozitării de glicogen, sintezei de grăsimi și conjugării pigmenților biliari. Această zonă se caracterizează printr-o activitate crescută a NAD- și NADH-tetrazoliumreductazelor. Sînt celule bogate în microsomi, care participă la metabolismul steroizilor, medicamentelor și substanțelor toxice. Celulele situate în această zonă sînt mai vulnerabile la agresiuni de tipul anoxiei, ischemiei, congestiei și carențelor nutriționale. Zona a II-a este o zonă intermediară între zona I și zona III (fig. 103).

Unitatea morfofuncțională descrisă este acinul hepatic simplu. Aceștia se pot grupa sub forma acinilor complecși, care sînt constituiți dintr-o masă de parenchim, dispusă în jurul ramurilor porte, arteriale și biliare preterminale și alcătuită din aglomerarea a cel puțin 3 acini simpli

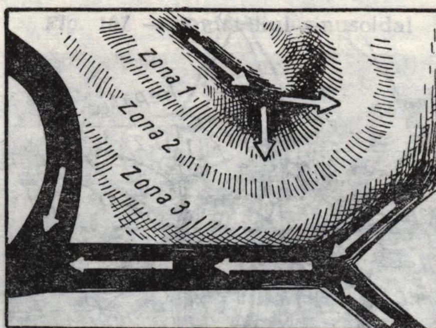


Fig. 103 — Dispoziția zonală a acinului hepatic

(fig. 102). Acinii complecși se pot asocia, dînd naștere conglomeratelor de acini, formate dintr-un manșon de parenchim dispus în jurul spațiilor porte mai mari, alcătuit din 3—4 acini complecși și din acini simpli.

Aceste spaţii porte conţin vase mari de irigaţie şi de drenaj, precum şi elemente nervoase. Din triada preterminală, în jurul căreia gravitează acinul complex, pornesc ramurile axiale terminale ale acinilor simpli, care intră în structura acinului complex respectiv. În timp ce structurile axiale ale acinilor complecşi sînt dispuse perpendicular faţă de venele centrale, ramificaţiile terminale nu se mai supun acestei legi.

Acinul hepatic simplu reprezintă unitatea secretorie a ficatului. Bila elaborată de către acesta este deversată în canaliculul biliar terminal, component al triadei axiale corespunzătoare. Linia de demarcaţie a fluxului biliar se confundă cu linia de delimitare dintre doi acini.

Arhitectonicii acinoase a ficatului i se opune recent conceptul structurii în coloane, sugerat de către Oamen (49) în baza preparatelor obţinute prin injectarea ficatului. Aceste preparate demonstrează că în parenchimul hepatic venulele aferente şi eferente au un traiect comun, sîngele traversînd o mică distanţă din vasele aferente în cele eferente. Coloanele de hepatocite sînt dispuse în jurul tracturilor portale, precum şi în jurul venelor aferente şi eferente.

Fig. 104 — Structura vasculară a ficatului



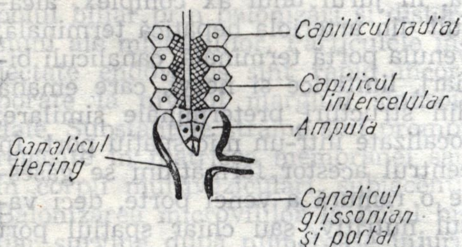
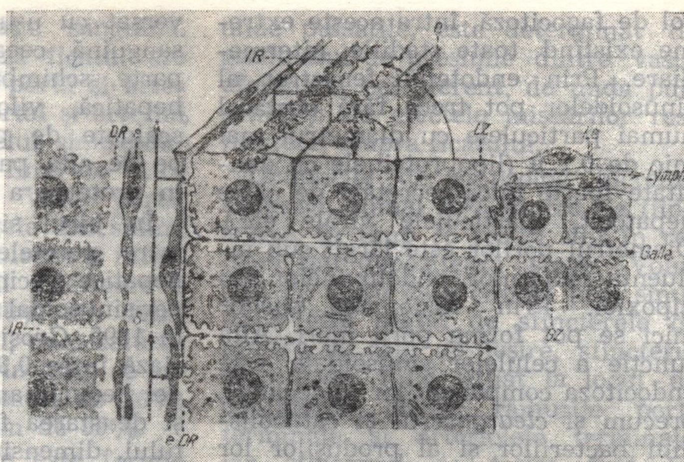


Fig. 105 — Canalele biliare

Cadrul arhitectural al ficatului este reprezentat de arborii vasculari aferenţi, urmaţi îndeaproape în ramificaţiile lor de către canaliculii biliari (fig. 104). Sîngele progresează în vena portă odată cu mişcările respiratorii şi în artera hepatică prin unde sistolice, iar la nivelul ramurilor terminale şi al sinusoidelor se pulverizează ca o fîntînă arteziană. Bila secretată de acini este colectată de canaliculele biliare şi drenată în canaliculul biliar terminal, sublobular, lobular şi apoi în canalele biliare, care însoţesc vasele aferente (fig. 105).

Coloanele hepatocitare sînt formate din lame alcătuite din mai multe celule, dispuse într-un singur strat şi avînd 8—12 suprafeţe, din care cel puţin două suprafeţe de contact cu vasele sanguine (sinusoide), 1—2 suprafeţe de strîns contact cu celulele adiacente şi în jur de 2—3 capilicule biliare. Suprafaţa celulară scăldată de sinusoid este mai mare decît cea în contact cu capiliculele biliare. Lamelele celulare au o direcţie radiară şi se întretaie din loc

Fig. 106 — Lamele hepatocitare



în loc pentru a forma o rețea în ochiurile căreia sînt situate sinusoidele (fig. 106).

Sinusoidul hepatic

Sinusoidul hepatic este un capilar a cărui structură este adaptată unor schimburi metabolice active și reprezintă unul dintre puținele capilare cunoscute, atît la om cît și la animal, în structura căruia nu există membrană bazală. Peretele sinusoidului hepatic este alcătuit dintr-o lamă citoplasmatică subțire, al cărei diametru măsoară 200 Å — 1 μ. Aceste lamele sînt prelungirile celulelor endoteliale care alcătuiesc peretele sinusoidal și care reprezintă aproximativ 15% din totalul celulelor hepatice. Celulele sinusoidale sînt prevăzute cu un nucleu care proemină din loc în loc în lumenul sinusoidului (fig. 107). Lamelele protoplasmatice uneori se unesc sau chiar se suprapun la periferia celulei sinusoidale, dar pe alocuri rămîn distanțate, realizînd o serie de ferestre, care facilitează schimburile dintre hepatocit și plasmă. În structura peretelui sinusoidal, în afara celulelor endoteliale, mai intră celulele Kupffer, de formă stelată, prinse de microvilozitățile din spațiul Disse prin lungi pseudopode, cu structură adaptată funcției lor principale de fagocitare a particulelor solide. Unii autori susțin că celulele Kupffer ar fi celule endoteliale „activate" de prezența particulelor solide de adsorbit, situație în care celulele sinusoidelor ar trebui considerate ca un grup omogen, avînd fie rol endotelial, fie

Fig. 107 — Endoteliul sinusoidal



rol de fagocitoză, între aceste extreme existînd toate stadiile intermediare. Prin endoteliul fenestrat al sinusoidelor pot trece fără obstacol numai particulele cu diametrul mai mic de 0,1 μ (lipoproteinele cu densitate foarte mică secretate de către hepatocit, particulele virale etc.). Diametrul porilor este lărgit sub influenţa radiaţiilor, endotoxinelor sau hipoxiei. Prin fuzionarea porilor mici se pot forma porii mari. Altă funcţie a celulelor sinusoidale este endocitoza componenţilor moleculari, precum şi *clearance*-ul şi catabolismul bacteriilor şi al produşilor lor de metabolism. În endotoxemia sistemică de origine intestinală este incriminată insuficienţa celulelor Kupffer.

Lumenul sinusoidal are formă rotundă sau ovală, măsoară 20—30 μ în diametru şi are lungime variabilă de la o specie la alta, la şoarece măsurînd 250 μ. Ferestrele sinusoidale mari măsoară 1—3 μ, iar cele mici 0,1 μ. Ferestrele mari sînt mai numeroase şi cu diametru mai mare în vecinătatea vărsării sinusoidului în ramurile porte terminale.

Datorită permeabilităţii crescute a peretelui sinusoidal, acesta este traversat cu uşurinţă de către plasma sanguină, ceea ce explică, pe de o parte, schimburile active cu celula hepatică, vilozităţile acesteia fiind scăldate de plasma extravazată şi, pe de altă parte, concentraţia mare în proteine a limfei hepatice.

În jurul sinusoidului, respectiv între peretele acestuia şi celulele hepatice vecine, se găseşte spaţiul perisinusoidal descris de către Disse în 1895. Grosimea acestui spaţiu variază între 0,3 şi 1,5 mμ, în funcţie de hemodinamica sistemului portal şi de starea funcţională a hepatocitului, dimensiunile microvilozităţilor acestuia influenţînd grosimea spaţiului Disse.

Spaţiul perisinusoidal este ocupat de o reţea fină de fibre colagene (fig. 108) şi de plasma transvazată, formînd astfel un lung spaţiu interstiţial, care reprezintă locul de origine a limfei hepatice. Conţinutul în mucoproteine al acestui spaţiu, precum şi volumul său variabil în funcţie de cantitatea de plasmă extravazată, fac din această zonă a ficatului o barieră şi, în acelaşi timp, un loc de mari schimburi cu hepatocitul.

Structura ficatului nu poate fi înţeleasă fără a se avea în vedere re-

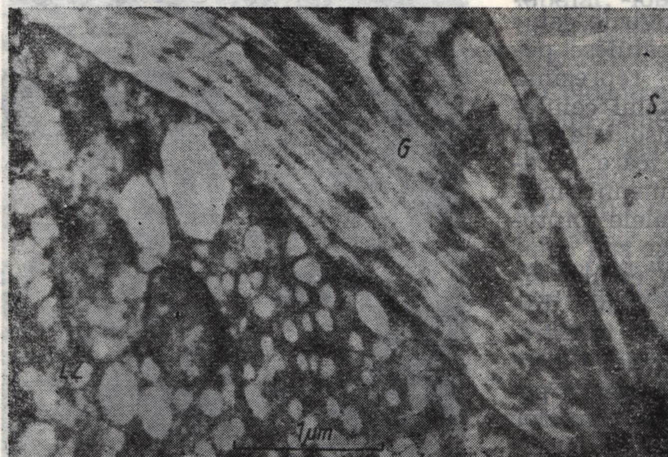


Fig. 108 — Spaţiul Disse

lațiile strînse cu irigația sanguină. Sîngele care perfuzează ficatul are o dublă origine: vena portă și artera hepatică, sîngele portal și arterial amestecîndu-se la nivelul sinusoidului și fiind drenat în final de către venele suprahepatice. Vena portă, care colectează sîngele din splină (20—30%), pancreas, colecist și intestin (cu excepția părții inferioare a rectului), furnizează 80% din debitul sanguin al ficatului, cu o saturație în oxigen de 60%, în timp ce artera hepatică aduce restul de 20%, cu o saturație în oxigen de 99%.

Peretele venei porte este format din endoteliu, membrană bazală și adventice. Suprafața endotelială este mai netedă decît cea a endoteliului arterial, deși la nivelul venulelor contractate se pot observa cîteva încrețituri. Suprafața endotelială conține rare microvilozități amputate și numeroase depresiuni sau găuri, cu dimensiuni atît de reduse încît se află la limita de rezoluție a scanning-electronomicroscopiei, fiind considerate drept ferestre pinocitare. În unele vene, foramenele de la nivelul endoteliului sînt de dimensiuni variabile.

Venei porte i se descriu ramuri conducătoare și ramuri axiale de distribuție. Derivațiile terminale ale ramurilor conducătoare formează vasele axiale ale acinilor, avînd diametrul de aproximativ 20 mμ. În pereții acestor vase nu se găsesc fibre musculare netede și ca atare nu există un sfincter muscular la originea sinusoidului, ci niște celule endoteliale mari, care reglează fluxul sanguin prin mișcări succesive de contracție și dilatare.

Ramurile de distribuție se arborizează la extremitatea distală și se golesc în rețeaua adiacentă de sinusoide, care au o lățime de 6—30 μ, putînd crește pînă la 180 μ. Fluxul sanguin în sinusoide, sub forma unor unde pulsatile, este determinat de gradientul de presiune dintre vasul aferent și cel eferent, de unda pulsatilă și de efectele mișcărilor respiratorii asupra ficatului.

Grupurile de sinusoide lucrează asincron, numai 25% dintre ele fiind active, în timp ce restul sînt în repaus sau depozitează sînge. Volumul de sînge care circulă prin sinusoide este reglat de sfincterele de intrare și cele de ieșire, sfincterul de intrare fiind situat la locul de confluență dintre ramurile porte terminale și arteriolele terminale, iar sfincterul de ieșire find localizat la deschiderea sinusoidului în vena centrolobulară sau la nivelul canalelor colectoare. Fluxul arteriolar, intermitent și reglat de sfinctere, explică faptul că sîngele portal, care circulă sub o presiune redusă, poate străbate un organ închis într-o capsulă fibroasă și supus presiunii arteriale mai mari.

Ramurile axiale ale arterei hepatice se divid într-un plex general la nivelul spațiilor porte, un plex capilar peribiliar și în capilare arteriale, care se varsă direct în sinusoide. Unele arteriole scurtcircuitează plexul pericanalicular, vărsîndu-se direct în venula portă terminală, prin jeturi pulsatile puternice. Deschiderea tuturor arteriolelor se face în exclusivitate la nivelul zonei I-a și acinilor.

Venulele hepatice terminale colectează sîngele din acini și îl transportă prin intermediul venelor suprahepatice în circulația cavă. Ele sînt situate la punctul terminal al microcirculației acinoase și au o structură parietală identică cu a venulelor porte terminale, dar conțin un număr mai redus de pericite și de fibre reticulare. Tunica endotelială este prevăzută cu membrană bazală.

Limfa hepatică se formează la nivelul spațiului Disse prin transvazarea plasmei din sinusoide. O parte din aceasta reintră în circuitul sinusoidal, în timp ce altă parte rămîne în spațiul Disse și circulă în contracurent cu circuitul sinusoidal, formînd astfel limfa hepatică. Ficatul dispune de două rețele limfatice: o rețea profundă sau hilară, care drenează 80% din limfa hepatică și o rețea superficială sau suprahepatică, ce drenează limfa subcapsulară, pericapsulară și veziculară. Primele vase limfatice apar în ficat la periferia lobulului și în spațiile porte ca niște fante cu pereți diafani, presărați din loc în loc cu cîte un nucleu, care atestă structura lor endotelială. Canalele limfatice pătrund în spațiile porte, unde devin vizibile, fiind cunoscute sub numele de spațiile Mall. Vasele limfatice care însoțesc ramurile arterei hepatice și ale venei porte conduc limfa în ganglionii din hilul ficatului. În pediculul hepatic se găsesc 25—35 vase limfatice și cîteva stații ganglionare intermediare, de unde limfa este condusă în cisterna Pecquet și apoi în canalul toracic, care drenează zilnic 600—800 ml limfă hepatică.

Rețeaua limfatică superficială, care drenează limfa subcapsulară și veziculară, dispune de vase limfatice subcapsulare, care se unesc în cîteva colectoare, prin care limfa drenează către ganglionii mediastinali. Între cele două rețele limfatice din ficat există comunicații largi cu posibilități de supleare.

Rețeaua vasculară și biliară formează trama în jurul căreia se dispune parenchimul hepatic. Rețeaua vasculară intrahepatică se întinde de la aferentele venoase și arteriale, intermitent active, la venele suprahepatice, de drenaj continuu, trecînd printr-o largă ecluză sinusoidală. Sinusoidele sînt prevăzute cu sfinctere de intrare și de ieșire, care reglează debitul, viteza și saturația în O_2 ale sîngelui. Datorită jocului sfincterian și vasomotor, curentele arterial și portal, ajunse în același compartiment sub o remarcabilă diferență de presiune, își favorizează reciproc fluxul. Fluxul portal, intermitent cu mișcările respiratorii și jeturile arteriolare sistolice, dispersează sîngele în sinusoide ca o veritabilă fîntînă arteziană.

S-a demonstrat existența unei corelații sincrone între fluxul arteriolar hepatic și fluxul biliar. Stimularea colerezei mărește și ea fluxul arteriolar hepatic. Reglarea microcirculației hepatice de către sărurile biliare contribuie la adaptarea fluxului sanguin hepatic pentru activitatea metabolică crescută din perioada de digestie.

Sistemul biliar

Sistemul biliar începe printr-o rețea de șanțuri care înconjoară hepatocitul. Săpate în 2—3 hepatocite adiacente, aceste șanțuri realizează capiliculele biliare cu diametrul sub 1 µm, lipsiți de perete propriu, dar rezistenți la dilacerare din cauza îngroșării membranei citoplasmatice la nivelul lor și a prezenței barelor terminale. Lumenul capiliculelor biliare este umplut de microvilozități acoperite de un strat mucopolizaharidic (glicocalix). Prezența microvilozităților mărește considerabil suprafața de schimburi active hidroelectrolitice, astfel încît într-un gram de țesut hepatic suprafața atinge 70 cm², iar pentru întreg ficatul aproximativ 10 m². Închise la extremitatea lor terminală, capiliculele biliare converg spre ducturile canaliculare biliare cu perete propriu, constituit din celule endoteliale, sudate între ele prin bare terminale,

cu microvilozități la nivelul suprafeței luminale și separate între ele spre baze prin mari spații intercelulare.

Canalele lobulare se unesc în spațiile porte și formează canale interlobulare, care avînd celule similare cu cele ductale sînt înconjurate de o rețea vasculară puternică, dovadă că bila descărcată de hepatocite suferă importante modificări în traiectul canalar, ca urmare a proceselor de secreție și reabsorbție. În ultimă instanță bila se colectează în canalele hepatic drept și stîng, primele ramuri ale căilor biliare extrahepatice. Din unirea celor două canale hepatice rezultă canalul hepatic comun, care se continuă cu canalul coledoc, realizînd împreună *calea biliară principală*. Canalul hepatic drept drenează cea mai mare parte a bilei din lobul drept al ficatului, iar canalul hepatic stîng colectează bila din lobul stîng, lobul pătrat și din cea mai mare parte a lobului Spiegel. În 38% din cazuri canalul hepatic drept lipsește, fiind înlocuit de două canale sectoriale, unul paramedian și celălalt lateral, care se varsă direct în canalul hepatic comun. Ambele canale hepatice pot să primească la nivelul hilului un număr variabil de canale biliare accesorii.

Canalul hepatic comun

Canalul hepatic comun, care se întinde de la unirea celor două ramuri hepatice pînă la unirea cu canalul cistic, de unde ia naștere canalul coledoc, are lungimea variabilă între 1—5 cm (în medie 2—3,5 cm) și diametrul între 0,4—1,5 mm (în medie 0,8 mm). Unirea cu cisticul se poate face fie foarte aproape de hil, în cazul unui cistic scurt, fie la distanță mai mare de hil, situație în care cele două canale au inițial un traiect paralel, pentru ca în cele din urmă să se încrucișeze, încît canalul cistic apare mai întîi lateral și apoi medial față de canalul hepatic comun.

Din punct de vedere structural, canalelor hepatice li se descriu două tunici: tunica internă, mucoasă și tunica externă, elastică, mai mult sau mai puțin bogată în fibre musculare. Tunica internă, alcătuită dintr-un epiteliu cilindric, cu celule cu protoplasmă granulară, nu prezintă vilozități, dar conține numeroși diverticuli laterali cu aspectul unor cripte mucoase. Glandele mucoase sînt numeroase, putînd ajunge pînă la nivelul adventicei. Tunica externă este formată din fascicule de țesut conjunctiv, diferit încrucișate, unite între ele prin numeroase fibre elastice, și din fibre musculare cu dispoziție spiralată. Rolul fibrelor musculare ar fi de a contribui la transportul bilei prin mișcările peristaltice ale acestui dispozitiv spiralat și de a forma un baraj pentru refluxul bilei în hepaticul comun.

Canalul coledoc

Canalul coledoc continuă direcția canalului hepatic comun, îndreptîndu-se de sus în jos și din afară înăuntru spre porțiunea I a duodenului. Lungimea sa este variabilă între 1,5 și 9 cm (în medie 5 cm), în funcție de nivelul unirii canalului hepatic comun cu cisticul, iar diametrul, de asemenea variabil, este în medie de 4—5 mm. În porțiunea terminală, pe o lungime de 11—27 mm, coledocul se îngustează mult, luînd un aspect infundibuliform, la acest nivel fiind înconjurat de sfincterul Oddi. Topografic, coledocului i se descriu patru segmente: supraduodenal, cu o lungime de circa 10 mm, retroduodenal, situat înapoia primei porțiuni a duodenului, cu o lungime

de 25 mm, pancreatic, în raport cu porţiunea posterioară a capului pancreasului lung de 25 mm şi intraduodenal cu o lungime de 10—12 mm.

La nivelul duodenului II coledocul se uneşte cu canalul pancreatic major, formînd canalul coledoco-pancreatic, care străbate oblic peretele duodenului şi, prin ampula Vater, se deschide în lumenul duodenal. Implantarea coledocului în duoden se face de cele mai multe ori în porţiunea mijlocie a duodenului II, la 3—4 cm de pilor. Există unele variante în care coledocul se deschide în porţiunea inferioară a duodenului II sau chiar în duodenul III, după unii autori aceste dispoziţii fiind mai frecvente decît topografia clasică. Coledocul lung se implantează de regulă la nivelul genunchiului inferior al duodenului în unghi drept, oferind posibilitatea refluxului în căile biliare. O variantă mai rară este deschiderea coledocului la nivelul genunchiului superior al duodenului, observată în cazul coledocului scurt, cînd implantarea se face tot în unghi drept. Coledocul scurt expune mai frecvent decît coledocul lung la reflux duodeno-biliar, întrucît acesta nu este protejat de prezenţa sfincterelor Kapandji şi Ochsner, cum este coledocul lung.

Segmentul intraduodenal al coledocului descrie un traiect oblic, datorită clivării straturilor musculare: stratul longitudinal formează o butonieră, iar stratul transversal înconjoară coledocul pentru ca apoi fibrele sale să treacă peste el, să-i descopere faţa posterioară, care în acest fel ajunge în contact cu mucoasa. Dispoziţia oblică a coledocului terminal se opune refluxului duodeno-biliar, indiferent de variaţiile presiunii duodenale. Configuraţia şi forma acestui segment depind de raporturile coledocului cu canalul Wirsung. Cel mai frecvent, cele două canale au o cavitate comună, ampula Vater sau diverticulul duodenal, avînd diametrul variabil între 6/4—7/5 mm. Forma sa este asemănătoare cavităţii uterine, coarnele corespunzînd celor două canale, iar colul deschiderii în duoden la nivelul papilei. Deschiderea independentă a celor două canale în duoden este o variantă mai rară. În această situaţie configuraţia internă a coledocului este simplă, ca o cavitate îngustă asemănătoare unei flăcări de lumînare răsturnată.

Coledocul are o structură similară celei a canalului hepatic comun:

a) tunica internă, reprezentată de mucoasă, care formează pliuri longitudinale, este constituită dintr-un corion foarte subţire şi elastic, acoperit de un epiteliu cu un singur strat de celule cilindrice, care se termină la nivelul lumenului printr-un platou striat. Mucoasa este prevăzută cu diverticuli în „deget de mănuşă" şi cu numeroase glande seromucoase, tubulare sau tubulo-alveolare, asemănătoare glandelor Brunner;

b) tunica externă este conjunctivo-fibro-musculară, ţesutul conjunctiv, bogat în fibre elastice, este localizat de predilecţie în treimea mijlocie şi externă a peretelui, iar fibrele musculare, cu dispoziţie spiralată, subţiri şi puţin numeroase în porţiunea proximală a coledocului, sînt mai bine reprezentate în segmentele distale ale acestuia. Fibrele musculare, pe măsura apropierii de sfincterul Oddi, iau dispoziţia circulară şi apoi longitudinală, realizînd forma de tirbuşon.

Dispoziţia spiralată a fibrelor musculare la nivelul căii biliare principale favorizează motilitatea canalului hepato-coledoc. Astfel, la nivelul hepaticului comun, fibrele circu-

lare determină îngustarea lumenului și alungirea canalului, în timp ce la nivelul coledocului, fibrele cu dispoziție predominant longitudinală determină lărgirea și scurtarea sa. Segmentul intraduodenal al coledocului este prevăzut cu un aparat sfincterian propriu, cunoscut sub numele de sfincterul Oddi. Deschiderea lui în lumenul duodenal se face la nivelul papilei, căreia i se descrie un orificiu papilar foarte mic, un pliu arciform al mucoasei duodenale în porțiunea superioară a papilei și o proeminență de mucoasă ce se împarte în două pliuri verticale divergente, situate în porțiunea inferioară a papilei. Partea duodenală este prevăzută cu o serie de pliuri cu topografie longitudinală —, pliurile intrapapilare.

Sfincterului Oddi i se descriu trei porțiuni:

— sfincterul comun, care înconjoară ambele canale (coledoc și Wirsung);

— sfincterul propriu al coledocului, căruia i se descriu două segmente: unul inferior, alcătuit din fibre circulare, care trec din polul superior al ampulei în peretele duodenului, și unul superior, format din îngroșarea fibrelor musculare transversale în jurul coledocului;

— sfincterul propriu al canalului Wirsung.

Rolul sfincterului Oddi este de a împiedica refluxul conținutului duodenal în canalele hepato-pancreatice. Orice modificare a acestui sfincter (hipertrofie sau scleroză) determină jenă în evacuarea bilei și/sau a secreției pancreatice, sau reflux discontinuu al conținutului unui canal în celălalt, tulburări ce pot sta la baza unor pancreatite acute sau cronice și a inflamațiilor biliare.

Calea biliară accesorie este reprezentată de vezicula biliară și canalul cistic.

Vezicula biliară

Vezicula biliară, rezervorul biliar care depozitează bila între prînzuri, este situată pe fața inferioară a ficatului în foseta cistică, are formă de pară, lungimea 8—10 cm, lărgimea 3—4 cm și capacitate de 40—50 ml.

Veziculei biliare i se descrie: un fund rotunjit, un corp a cărui față superioară aderă de ficat iar fața inferioară este acoperită de peritoneul parietal, un infundibul și un col. Importanța colului este marcată prin prezența unui dispozitiv interior alcătuit din trei valvule: o valvulă mare situată între infundibul și col, care este și cea mai importantă, a doua slab dezvoltată situată la mijlocul pîlniei și a treia situată la începutul cisticului, alcătuită dintr-un pliu mucos circular, care poate fi considerat drept prima valvulă a lui Heister. La extremitatea inferioară colul veziculei biliare se continuă cu canalul cistic fără nici o demarcație netă.

Din punct de vedere structural veziculei biliare i se descriu trei tunici: mucoasă, dublată de un înveliș subepitelial, fibromusculară, dublată de un înveliș subseros și seroasă.

Mucoasa este formată dintr-un strat unic de celule cilindrice, fără platou striat, dar cu microvilozități acoperite de un strat polizaharidic. Aceste celule înalte și cu nucleu central, sînt sudate între ele în regiunile apicale prin bare terminale, în timp ce în părțile inferioare sînt separate prin spații intercelulare în care se observă fine proiecții citoplasmatice. În afara acestor celule cilindrice, care sînt cele mai numeroase, în structura mucoasei mai intră rare celule în formă de creion și celule bazale, ale căror funcții nu sînt încă cunoscute. Mucoasa cole-

cistului este săracă în glande, acestea fiind prezente numai în regiunea colului sub forma unor glande tubulo-alveolare cu epiteliul cuboid şi clar, secretante de mucus. O altă particularitate a mucoasei veziculare este absenţa muscularei mucoasei şi prezenţa a numeroase pliuri, dintre care majoritatea dispar cînd vezicula se destinde.

Tunica musculară este alcătuită din fibre musculare netede, dispuse longitudinal, oblic şi transversal, întretăiate de fibre conjunctive şi elastice. La unirea veziculei biliare cu canalul cistic se observă în 75% din cazuri o îngroşare a tunicii musculare, cunoscută sub numele de „sfincterul Lütkens". Pe faţa externă, tunica musculară este dublată de un înveliş fibros, bogat vascularizat, cu rol de protecţie faţă de schimbările volumetrice ale colecistului.

Seroasa, care face parte din peritoneul hepatic, constituie învelişul seros al veziculei biliare, acoperind porţiunea inferioară a acesteia.

Canalul cistic

Canalul cistic ia naştere la nivelul colului vezicular, are un traiect în formă de S, îndreptîndu-se spre extremitatea inferioară a canalului hepatic, cu care se uneşte pentru a forma canalul coledoc. Traiectul, rapoartele şi modul de terminare ale cisticului sînt supuse unor numeroase variante.

Cisticul este alcătuit dintr-un segment superior, moniliform, despărţit incomplet de col prin valvula Heister care proemină în lumen, şi un segment inferior cu aspect neted. Valvula Heister menţine forma cisticului, opunîndu-se cudării acestuia şi joacă rol de amortizare a presiunii biliare. În lumenul cisticului se găsesc mai multe aşa-zise valve Heister, falduri spiralate ale mucoasei, formate din lungi pliuri de ţesut conjunctiv avînd la bază o bandă de ţesut muscular, care opun o rezistenţă scăzută trecerii bilei şi nu par a împiedica fluxul prea rapid al bilei.

Vascularizaţia căilor biliare

Vascularizaţia arterială a căilor biliare este asigurată de artera hepatică comună, care la o distanţă variabilă de ficat se divide în două ramuri, dreaptă şi stîngă. Din ramura stîngă a arterei hepatice se desprinde artera cistică, care după un traiect iniţial înapoia hepaticului, intră în colul veziculei. Există variante anatomice numeroase ale traiectului şi ale rapoartelor arterei hepatice cu canalele hepatice, precum şi ale modului de formare a arterei cistice.

Venele structurilor biliare formează un plex venos în jurul hepatocoledocului şi al canalelor biliare.

Inervaţia ficatului şi a căilor biliare

Inervaţia ficatului şi a căilor biliare este furnizată de simpatic, parasimpatic şi frenicul drept. Fibrele simpatice, provenind din segmentele medulare D_7—D_{10}, ajung prin nervii splanhnici la ganglionul celiac, unde unele fibre fac sinapsa, iar altele fac sinapsa în ganglionii hilului hepatic. Fibrele parasimpatice ajung la ficat prin ambii nervi vagi şi apoi formează plexuri în jurul arterelor şi al canalelor biliare. Ramurile arterelor hepatice primesc numai fibre simpatice, canalele biliare şi colecistul au o inervaţie vegetativă dublă (simpatică şi parasimpatică), iar hepatocitele nu sînt inervate direct. Afe-

rența dureroasă a ficatului și căilor biliare este asigurată de fibre aferente simpatice care străbat ganglionul celiac și intră apoi în nervii splanhnici și, în parte, de fibre care intră în frenicul drept.

Secreția și compoziția bilei

Bila — produsul de secreție externă a ficatului — este rezultatul activității hepatocitelor, care primesc la polul sinusoidal diverși constituenți plasmatici, pe care îi elimină la polul biliar, împreună cu alți compuși pe care îi sintetizează. Secretată permanent cu un debit mediu de 15 ml/kg corp/24 ore (0,5 ml/min), sau 700—1 200 ml/24 ore, bila se acumulează în perioadele interdigestive în vezicula biliară, de unde este eliminată în duoden în timpul digestiei.

Compoziția bilei

Compoziția bilei este foarte complexă, existînd diferențe importante între bila hepatică și cea veziculară (tabelul XII), deoarece în timpul cît stagnează în colecist au loc nu numai o concentrare prin reabsorbție de apă (16% pe oră), dar și modificări calitative, ca urmare a secreției de cationi (Na^+, K^+, Ca^{2+}) și mucus și a absorbției de anioni (Cl^-, HCO_3^-).

TABELUL XII

COMPOZIȚIA BILEI HEPATICE ȘI VEZICULARE (ADAPTAT DUPĂ MINAIRE ȘI LAMBERT, 1976 ȘI NIEDERLE, 1981)

Constituent	Bilă hepatică	Bilă veziculară
Greutate specifică	1 008—1 016	1 008—1 059
*p*H	5,7—8,6	6,1—8,6
Apă (procentual)	97—98%	84%
Acizi biliari (mM)	24—42	290—340
Bilirubină (g/l)	0,2—0,7	0,5—1,0
Colesterol (g/l)	0,8—1,8	1—9
Lecitine (g/l)	2,5	3,5
Proteine (g/l)	1,8	4,5
Na^+ (mM)	175	220—340
K^+ (mM)	6	6—10
Ca^{2+} (mM)	6	25—32
Cl^- (mM)	55—107	1—10
HCO_3^- (mM)	34—65	0—17

Bila hepatică este o soluție apoasă de substanțe organice și electroliți, avînd pH-ul cuprins între 5,7 și 8,6, greutate specifică 1 008—1 016, presiune osmotică 299—311 mOsm/l. Bila este alcătuită în proporție de 97% din apă și restul de 3% din substanțe solide: săruri biliare 1%, anioni anorganici 0,8%, mucină și pigmenți 0,5%, săruri 0,15%, colesterol 0,1%, lecitină 0,1%, alte lipide 0,1% etc.

Acizii biliari

Acizii biliari reprezintă principalii constituenți organici ai bilei, atît din punct de vedere cantitativ, deoarece constituie pînă la 50% din reziduul uscat, cît mai ales funcțional, cunoscut fiind rolul lor fundamental în digestia și absorbția lipidelor. Sintetizați în ficat din colesterol, acizii biliari sînt acizi carboxilici, avînd în structura lor nucleul ciclopentanofenantrenic și un lanț lateral alcătuit din 3—9 atomi de carbon, terminat cu un grup carboxilic. Molecula lor este constituită din nucleu și cîteva grupări metilice, iar grupările hidroxil și carboxil sînt situate de aceeași parte a moleculei. Ca urmare acizii biliari sînt amfifili, deoarece grupările hidroxil și carboxil sînt hidrofile, iar nucleul și

grupările metil sînt hidrofobe. La concentrații reduse moleculele de acizi biliari nu reacționează între ele dar, pe măsura creșterii concentrației se atinge un punct cînd moleculele se agregă, constituind micelii — concentrația critică micelară —, regiunile hidrofobe ale miceliilor interacționînd una cu alta și regiunile hidrofile interacționînd cu moleculele de apă.

Acizii biliari principali, derivați ai acidului colanic, sînt: acidul colic, acidul chenodeoxicolic, acidul deoxicolic și acidul litocolic, diferențele dintre ei fiind date în special de numărul de grupări hidroxilice (3 în acidul colic, 2 în acizii chenodeoxicolic și deoxicolic și una în acidul litocolic). În bilă acizii biliari se găsesc în cea mai mare parte conjugați cu aminoacizii taurina și glicocolul, astfel crescînd hidrofilia lor și, consecutiv, solubilitatea în lichidele alcaline duodenale. Acizii colic și chenodeoxicolic, care reprezintă aproximativ 80% din totalul acizilor biliari, sînt sintetizați de către ficat, de aceea sînt denumiți acizi biliari primari. Prin dehidroxilarea lor în intestin, sub influența enzimelor bacteriene, rezultă acizii biliari secundari: acidul deoxicolic din acidul colic și acidul litocolic din acidul chenodeoxicolic. Acidul deoxicolic este ușor resorbabil din intestin, de aceea se găsește în cantități ridicate în bilă, în timp ce acidul litocolic, foarte puțin solubil, se absoarbe în cantități minime, fiind eliminat în cea mai mare parte prin scaun.

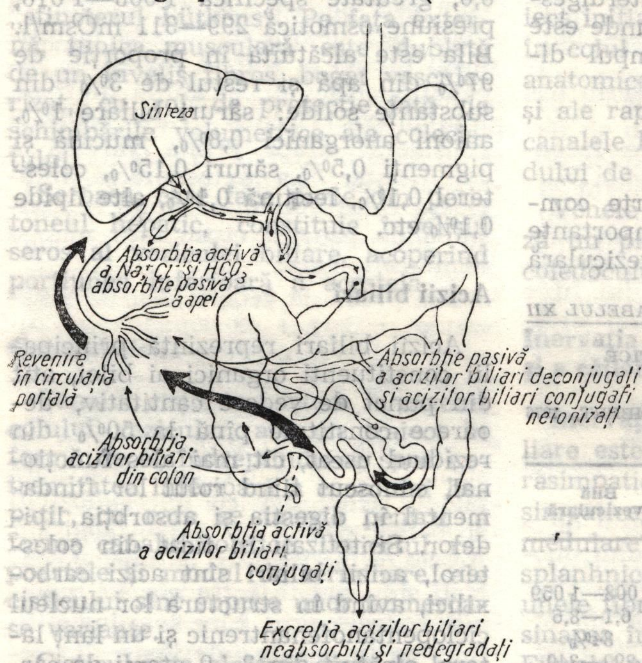


Fig. 109 — Circulația enterohepatică a acizilor biliari (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

În duoden sărurile biliare constituie micelii mixte — agregate polimoleculare inframicroscopice —, solubilizînd acizii grași cu lanț mijlociu și lung, colesterolul, fosfolipidele și monogliceridele și permițînd resorbția lor din intestin. Pe măsură ce se resorb lipidele, miceliile își pierd progresiv conținutul lipidic, iar sărurile biliare nemodificate ajung în ileonul terminal, unde sînt reabsorbite rapid și în cea mai mare parte și sînt readuse la ficat — circulația enterohepatică. Resorbția intestinală a acizilor biliari este activă și mai intensă pentru sărurile biliare cele mai ionizate, în special pentru conjugații acizilor colic și chenodeoxicolic. Concomitent, are loc și o rezorbție pasivă, prin difuziune, a unei cantități reduse de acizi biliari (pînă la 10% din totalul circulației enterohepatice). Formele neionizate ale acizilor biliari se resorb pasiv de 6

ori mai rapid. În jejunul proximal, unde pH-ul poate fi foarte scăzut, resorbția pasivă este foarte redusă, majoritatea sărurilor biliare fiind sub formă conjugată, în timp ce în colon, sărurile biliare fiind puternic deconjugate, resorbția pasivă este intensă mai ales sub formă neionizată.

Sărurile biliare care nu au fost resorbite, se leagă de bacterii și de fibrele vegetale insolubile, fiind eliminate prin scaun, sau suferă deconjugarea sub influența bacteriilor colice, glicocolul fiind absorbit și acizii biliari primari fiind transformați prin α-dehidroxilare în acizi biliari secundari, care sînt parțial resorbiți și parțial transformați în produși neresorbabili care se elimină prin scaun. Circuitul enterohepatic al acizilor biliari permite ca *pool*-ul lor să fie doar de aproximativ 3 g, cu toate că zilnic circulă cantități de 5—10 ori mai mari. Prin scaun se elimină doar aproximativ 0,5 g pe zi, cantitate înlocuită prin sinteza hepatică (fig. 109).

Fosfolipidele

Fosfolipidele reprezintă aproximativ 20% din lipidele biliare și au ca reprezentant principal lecitinele (96% din total). Avînd gruparea fosfatidilcolină hidrofilă și lanțuri de acizi grași hidrofobi, fosfolipidele sînt de asemenea amfifile. Cu toate acestea, fosfolipidele nu sînt solubile în apă, ci formează cristale lichide, care se umflă în soluție, iar în prezența sărurilor biliare se sparg și se solubilizează ca un component al miceliilor (1 mol de săruri biliare solubilizează 2 moli de lecitină). Mai mult, combinația sărurilor biliare cu fosfolipidele favorizează solubilizarea altor lipide (colesterol).

Lecitinele biliare sînt sintetizate în reticulul endoplasmic neted al hepatocitelor, dintr-un fond comun cu refacere rapidă, independent de cel al fosfolipidelor generale. Fosfolipidele nu sînt supuse circulației enterohepatice, dar sinteza lor depinde de circulația enterohepatică a acizilor biliari, diminuînd în condițiile întreruperii acesteia.

Colesterolul

Colesterolul, care reprezintă doar aproximativ 4% din totalul solidelor biliare și 6% din greutatea lipidelor biliare, este un constituent important pentru că prin excreția sa pe această cale contribuie la reglarea depozitelor de colesterol ale organismului. În bilă colesterolul se află în special sub formă neesterificată și este solubilizat în prezența sărurilor biliare și a fosfolipidelor, ca un component al miceliilor.

Produs de către ficat, colesterolul se elimină prin bilă atît ca atare (59%), cît și sub forma sărurilor biliare (41%), care se sintetizează pornind de la colesterol. Sinteza hepatică a colesterolului prezintă importante variații nictemerale, din cauza unei enzime (β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA-reductază), care intervine în colesterolosinteză și care, la rîndul său, se sintetizează cu mari alternanțe circadiene, procesul fiind influențat și de colesterolul provenit din intestin prin intermediul limfei.

Colesterolul poate fi eliminat numai după ce intră în constituția miceliilor mixte, de aceea, excreția sa biliară depinde de secreția sărurilor biliare și a fosfolipidelor. Dar există și o anumită cotă de colesterol care se excretă independent de sărurile biliare și de lecitine, deci, și de formarea de micelii. Ajuns cu bila în intestin, colesterolul este parțial recuperat printr-un circuit enterohepatic, iar restul se elimină prin scaun, metabolizat în coprostanol.

Pigmenţii biliari

Pigmenţii biliari, care reprezintă aproximativ 2% din totalul substanţelor solide din bilă, sînt produşii finali ai catabolismului hemoglobinei. La om principalul pigment biliar este bilirubina, descărcată în condiţiile unei hemolize fiziologice în bilă, în cantităţi constante de aproximativ 300 mg/24 ore. Cea mai mare parte a bilirubinei biliare (80%) provine din distrugerea în celulele sistemului reticulohistiocitar şi intravascular, a eritrocitelor îmbătrînite; o parte redusă rezultă din distrugerea intramedulară a hemoglobulinei excedentare şi a unor hematii tinere şi o cotă foarte mică este furnizată de catabolismul metaloporfirinelor nehemoglobinice (citocromi, catalaze etc.), în majoritate de origine hepatică.

Sub formă liberă bilirubina este insolubilă în apă, dar în bilă 99% din bilirubină se află conjugată cu acidul glucuronic, forma de glucuronid fiind hidrosolubilă. Sintetizată în celulele Kupffer, sau adusă de sînge sub forma unui complex uşor disociabil cu albuminele, bilirubina neconjugată este captată activ de către hepatocite la nivelul polului lor biliar şi, după ce este legată în cea mai mare parte cu nişte proteine acceptoare citoplasmatice (ligandinele Y şi Z), este conjugată la nivelul reticulului endoplasmic neted cu una sau cu două molecule de acid glucuronic. Un rol important în cadrul proceselor de conjugare a bilirubinei deţine glucuroniltransferaza, care facilitează transferul acidului glucuronic de pe acidul UDP-glucuronic pe bilirubină. Deficitul acestei enzime la naştere explică, cel puţin parţial, icterul fiziologic al nou-născutului, inhibiţia enzimei de către un factor plasmatic (3 α, 20 β-pregnandiol) constituie cauza icterului Lucey-Driscoll, iar deficitul total al acestei enzime produce icterul Crigler-Najjar.

Excreţia biliară a bilirubinei, în cea mai mare parte ca diglucuronid şi în cantitate redusă ca monoglucuronid şi complexe cu dizaharide (hexoză-acid uronic; acid glucuronic-acid uronic; acid glucuronic-glucoză), se realizează activ, printr-un transportor specific, saturabil, pentru care bilirubina intră în competiţie cu alte substanţe ce se elimină de asemenea prin bilă (BSP).

În intestin bilirubina este redusă sub acţiunea florei microbiene în mai mulţi compuşi, care se vor elimina prin scaun (stercobilinogen), iar o cantitate mică din aceşti produşi se reabsorb şi ajung la rinichi care îi elimină în cantităţi minime (urobilinogen).

Prin bilă se mai elimină zilnic aproximativ 1 g/l *proteine*, unele de provenienţă plasmatică, avînd o concentraţie biliară cu atît mai mare cu cît greutatea lor moleculară este mai mică, altele nonplasmatice, dintre care două caracteristice bilei (biliprealbumina şi α_1-biliproteina). Bila mai excretă şi diverse alte substanţe, unele de origine endogenă (hormoni, produşi de metabolism etc.), altele exogene (medicamente, substanţe radiologice de contrast, substanţe alimentare etc.). Eliminarea acestor substanţe se poate face numai după ce ele au suferit anumite transformări — funcţia de detoxificare a ficatului — care constau în grefarea de grupări polare (prin oxidare, reducere sau hidroliză), astfel devenind hidrosolubile şi/sau conjugarea cu molecule foarte polare (acid glucuronic, acid sulfuric, glutation, glicină etc.).

În bilă se găsesc de asemenea o serie de *electroliți*, cationii (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) în concentrații asemănătoare celor plasmatice și anionii (Cl^-, HCO_3^-) în concentrații foarte variate. Numărul total al cationilor anorganici depășește obișnuit pe cel al anionilor anorganici, cu toate acestea echilibrul electric este menținut grație acizilor biliari, care la pH biliar funcționează ca anioni. Bila este izoosmotică cu plasma, deși adunarea concentrațiilor ionice arată valori mult superioare, explicația fiind gruparea acizilor biliari în micelii cu capacitate osmotică slabă, dar cu blocarea din punct de vedere osmotic a unui număr de cationi de către anionii acizilor biliari.

Elaborarea bilei

Elaborarea bilei este rezultatul mai multor procese: captarea și/sau sinteza de către hepatocit a substanțelor care intră în compoziția bilei, transportul intrahepatocitar al acestor substanțe și excreția lor în canaliculii biliari. Energia necesară pentru a produce fluxul hidraulic în canaliculii biliari ar putea proveni teoretic, fie din presiunea hidrostatică, fie din procese metabolice. Teoria hidrostatică nu poate fi acceptată, întrucît presiunea secreției depășește presiunea sinusoidală. Rețeaua canaliculilor biliari realizează un sistem închis de canaliculi înguști, la nivelul cărora soluțiile transportate pot să realizeze un gradient osmotic local.

Mecanismele secreției biliare (colereza) nu sînt pe deplin elucidate, la descifrarea lor pornindu-se de la raportul diferit dintre concentrația biliară și concentrația plasmatică a diverșilor constituenți biliari. Pe baza acestui raport ei se împart în trei clase:

a) constituenți cu raport de concentrație 1, adică izotonici cu plasma: glucoză, apă, săruri, K^+, Cl^-;

b) constituenți cu raport de concentrație subunitar, deci, hipotonici față de plasmă: fosfatază alcalină, colesterol, fosfolipide, proteine, sucroză, inulină;

c) constituenți cu raport de concentrație supraunitar, deci, hipertonici față de plasmă: săruri biliare, diglucuronidbilirubină. Mai există și alte substanțe care au o concentrație supraunitară, dar mai redusă decît a celor din urmă: bromsulfonftaleina, roz bengal, fluoresceina, posibil creatinina.

Secreția primei clase de constituenți biliari, prin caracterul lor izoton cu plasma, poate fi explicată prin teoria filtrării. Lucrările lui Ch. Haywood (32) aduc argumente experimentale în favoarea acestei teorii. Perfuzînd ficatul de broască cu o soluție de glucide nemetabolizabile de către organism (xiloză, inulină) asociate cu un colorant, se observă o eliminare selectivă în bilă, glucidul în aceeași concentrație ca în plasmă și colorantul mult mai concentrat. Excreția biliară a acestor substanțe este proporțională cu debitul sanguin hepatic, formîndu-se astfel noțiunea de *clearance* hepatic.

Filtrarea nu poate fi acceptată ca unic mecanism al secreției biliare, întrucît există o prea mare diferență între concentrațiile substanțelor din clasele a și c, ceea ce sugerează intervenția unor procese diferite în formarea bilei. Pe de altă parte, condițiile de presiune joasă sub care se desfășoară regimul circulator la nivelul sinusoidului hepatic nu pot să explice un proces de filtrare simplă. De altfel, variațiile presiunii sanguine și ale debitului circulator nu modifică fluxul biliar (9). Popper (51) a dovedit că secreția biliară continuă după ligatura atît a venei porte cît

și a arterei hepatice; de asemenea, secreția biliară se produce și în condițiile creșterii presiunii biliare la valori mai mari decît cele ale presiunii de perfuzie sanguină. Cantități mici de sînge derivate din circulația colaterală sînt suficiente ca să asigure formarea de bilă, demonstrînd că presiunea de filtrare nu este un factor esențial în mecanismul biligenezei. De altfel, presiunea coloidosmotică a plasmei depășește cu mult presiunea din sinusoidul hepatic, astfel că procesul de filtrare nu este posibil. În sfîrșit, secreția biliară depinde de aportul de O_2, deci, de debitul sanguin pentru PO_2 scăzute, dar depinde și de temperatură, fiind maximă la 41°C și nulă la 28°C.

Pavel (50) este autorul teoriei filtrării-reabsorbției, care încearcă să explice concentrația mai mare a unor substanțe în bilă prin mecanismul de retroresorbție, care ar completa filtrarea inițială, ducînd astfel la elaborarea bilei definitive. Această teorie neagă hepatocitului rolul său esențial în metabolizarea bilirubinei, aceasta fiind atribuit celulelor Kupffer. În conformitate cu teoria lui Pavel, bilirubina de la nivelul celulelor Kupffer ajunge în spațiul Disse și apoi în capiliculul biliar, prin comunicările dintre spațiul Disse și capiliculul biliar, comunicări pe care majoritatea cercetărilor recente de microscopie electronică nu le confirmă. În cadrul acestei teorii hepatocitului i se rezervă rolul de pompă aspiratoare și de concentrare a filtratului inițial.

Teoria secreției active a bilei este susținută de cercetările enzimologice, care au demonstrat că secreția biliară este dependentă de consumul de energie, în special de metabolismul glucozei. Acidul monoiodacetic, care inhibează glicoliza anaerobă, reduce atît fluxul biliar, cît și concentrația în solviți a bilei.

Anionii organici sînt atît de concentrați în bilă încît sugerează intervenția unui proces de secreție activă („pompa anionică"), cu sediul la nivelul capiliculelor biliare. Deoarece fluxul biliar este direct proporțional cu nivelul secreției sărurilor biliare, se admite că excreția activă a acestor constituenți creează intracanalicular un gradient de concentrație și un potențial electric, care atrag apa și electroliții în canaliculii biliari.

Acizii biliari au o puternică acțiune coleretică, existînd o relație liniară între fluxul biliar și debitul electrolitic al bilei, pe de o parte, și excreția acizilor biliari, pe de altă parte (54, 59). Un micromol de acizi biliari antrenează excreția a 4 microlitri de bilă. Excreția normală de acizi biliari este de 15,1 μ moli/min, ceea ce ar explica o excreție biliară dependentă de acizii biliari de 0,20 ml/min (20). Creșterea excreției de apă și electroliți ca răspuns la secreția de acizi biliari este explicată, în cadrul acestei teorii, prin filtrarea osmotică de-a lungul membranei canaliculare. *Clearance*-ul cu eritritol, metodă de studiu a canaliculului biliar, a demonstrat că fluxul hidric care însoțește excreția acizilor biliari are origine canaliculară (20, 70).

Cercetări ulterioare au dovedit că secreția acizilor biliari nu reprezintă singurul factor care guvernează fluxul bilei. Efectul coleretic al diverselor săruri biliare diferă de la o specie la alta, cîteodată au chiar efect colestatic, iar formarea miceliilor reduce mult puterea lor osmotică. Fluxul biliar rămîne constant pe preparatele de ficat izolat, lipsite de circulație enterohepatică și în consecință cu un debit minim de acizi biliari (10). Observații efectuate pe animale (42, 60) au arătat că după depleția *pool*-urilor acizilor biliari, sau după întreruperea circulației enterohepatice, debitul sărurilor bilia-

re scade mai mult decît secreția biliară. În consecință s-a sugerat existența a două fracțiuni concomitente ale secreției biliare: una dependentă și cealaltă independentă de acizi biliari. Mecanismul ultimei fracțiuni ar putea fi rezultatul unei secreții active de apă, sau a fluxului osmotic, ca răspuns la secreția altor substanțe organice decît acizii biliari, sau a unor substanțe anorganice. Secreția activă de apă apare puțin probabilă, iar celelalte substanțe organice, în afara acizilor biliari au o activitate osmotică neglijabilă, rămînînd astfel ca cel mai plauzibil mecanismul fluxului osmotic drept răspuns la transportul activ al ionilor anorganici (20, 22). Secreția biliară canaliculară independentă de sărurile biliare se realizează datorită ATP-azei Na^+—K^+ dependentă, enzimă care asigură transportul activ al Na^+ prin membrana canaliculară. În acest mod transportul activ al Na^+ poate fi făcut responsabil de fluxul osmotic al apei prin canaliculii biliari. Inhibitorii transportului de Na^+ mediat de ATP-aza Na^+—K^+ dependentă (ouabaină, acid etacrinic, amiloridul) suprimă sau reduc fracțiunea de bilă independentă de acizii biliari (21). În schimb, fenobarbitalul stimulează fluxul biliar total fără a modifica debitul acizilor biliari (40, 4), la fel ca și hidrocortizonul (43), teofilina și glucagonul (19, 37), toate aceste substanțe stimulînd atît fluxul biliar cît și concentrația intracelulară a cAMP.

Inhibitorii transportului de Na^+ deprimă concomitent și excreția acizilor biliari (21), de aceea apare posibil ca transportul Na^+ să fie cuplat cu transportul acizilor biliari și calea de legătură să fie reprezentată de activarea ATP-azei Na^+—K^+ dependente de către acizii biliari.

Clearance-ul la eritritol demonstrează că fracțiunea secreției biliare independentă de acizi biliari are mai degrabă o origine hepatocitară decît canaliculară (20), rolul esențial în elaborarea acestei secreții fiind deținut de către zona centrolobulară (21).

Cercetările cu coloranți (BSP, fluoresceină, roz bengal, azorubin) și în ultima vreme cu ^{14}C-bilirubină au dovedit în mod neîndoios rolul hepatocitului în secreția biliară. Aceste substanțe sînt mai întîi captate din sinusoid de către hepatocit, apoi depozitate și metabolizate la nivelul microsomilor și în ultimă instanță eliminate în mod progresiv în bilă. Curbei de epurare a BSP i se calculează două pante: P_1 rapidă, care corespunde acumulării colorantului în hepatocit, și P_2 lentă, care corespunde eliminării biliare a acestuia. La nivelul hepatocitului BSP este conjugat cu glutationul, rezultînd fracțiunea a III-a sau glutationil-BSP și cu cisteina, formînd fracțiunea a II-a sau cistein-BSP. Cu cît BSP-ul staționează mai mult în hepatocit, cu atît conjugarea sa este mai completă.

Rolul hepatocitului în captarea coloranților a fost dovedit în mod ingenios și prin injectarea de coloranți la embrionul de salamandră, în perioada de apariție a mugurelui hepatic. Colorantul se depozitează în hepatocit și, abia după apariția căilor biliare, este eliminat în bilă.

Injectarea de uranină, substanță cu proprietăți fluorescente, a permis să se urmărească apariția ei în plasmă la un interval de 3—10 sec după administrare, în hepatocit la un interval de 15—30 sec, iar în canaliculul biliar după 26—27 sec. La 5—10 min de la administrare canaliculii biliari sînt mai strălucitori decît hepatocitul, pentru ca fluorescența acestuia din urmă să dispară după 2—3 ore. Aceste experiențe reconfirmă rolul hepatocitului în secreția biliară.

Mecanismul de saturație este un factor limitativ al biligenezei, obser-

vat în secreția bilirubinei și a BSP. Nivelul limită de captare a bilirubinei de către ficatul șobolanului a fost evaluat la 1 500 mg/100 g, iar pentru debitul biliar la 65 mg/min/100 g greutate corporală. Nivelul limită al BSP este de 9,3+0,9 g/l. Prin intermediul mecanismului de saturație se explică fenomenul de competiție pentru secreție. Mecanismul de secreție al constituenților din grupa „c" este comun, el putînd fi epuizat de către unul din componenți. Fenomenul de competiție a fost dovedit pentru bilirubină-BSP, bilirubină-roz bengal, bilirubină-săruri biliare, bilirubină-uranină, BSP-roz bengal.

Cook (15) elaborează o teorie mai complexă a secreției biliare: mecanismul combinat de secreție-filtrație, cu reabsorbție intrahepatică de apă și alți constituenți biliari, la nivelul hepatocitului predominînd secreția, iar în canaliculii biliari reabsorbția. Anionii sînt secretați în bilă printr-un mecanism de transport activ, fiind însoțiți de un număr echivalent de cationi, raport ce intervine în modificarea fluxului biliar și al compoziției bilei. În timpul trecerii prin canaliculii biliari se petrece un schimb de electroliți și apă între bilă și sînge, mecanism esențial pentru izotonizarea componenților din grupa „a", cu raport de concentrație 1. Acest proces este favorizat de prezența plexului arteriolar peribiliar.

Ducturile și canalele interlobulare biliare, pe lîngă funcția de reabsorbție, sînt dotate și cu activitate secretorie, confirmată prin studiile asupra locului de acțiune al secretinei. Secretina are un puternic efect coleretic, fracțiunea de bilă indusă de secretină avînd o concentrație de bicarbonați de 120 mEq/l și de clor de 50 mEq/l (30). Dovezi pentru acțiunea secretinei asupra ducturilor și canalelor biliare și nu asupra hepatocitului sînt:

a) răspunsul coleretic mai mare cînd secretina este injectată în artera hepatică decît în vena portă (ducturile și canalele interlobulare biliare sînt prevăzute cu o rețea arteriolară);

b) debitul biliar, determinat prin infuzie continuă cu BSP, mai mic în timpul colerezei indusă de secretină, decît a celei induse de acizii biliari, sugerînd că locul de acțiune al secretinei este situat distal față de hepatocit;

c) Tm BSP mai mare sub colereza indusă de acizii biliari decît sub cea secretinică;

d) *clearance*-urile la eritritol și manitol neinfluențate de secretină, dar augmentate de către acizii biliari.

Mecanismul de excreție al diverșilor constituenți în bilă nu este univoc, ci diferit pentru:

a) acizii biliari;

b) alți anioni organici decît acizii biliari (bilirubina conjugată, substanțele colorante, fitoeritrina, glucuronidmetanefrina). Calea de excreție a acestor substanțe a fost diferențiată de a acizilor biliari prin experimentul natural al oaiei Corriedale, la care transportul acizilor biliari este normal, în timp ce transportul bilirubinei și al BSP sînt blocate;

c) cationii organici;

d) substanțele neutre (glicozizii digitalici, polietilenglicolul sau derivații de ferioxamină), care nu intră în competiție cu celelalte substanțe. Fluxul biliar este în general stimulat de excreția anionilor organici și dimpotrivă redus de excreția substanțelor neutre. Bilirubina nu pare să dețină vreun rol în reglarea fluxului biliar (20).

În concluzie, secreția biliară poate fi concepută ca o secreție activă, realizată cu consum de energie, ce se

produce la nivelul hepatocitului, fiind controlată de mecanisme de saturație și competitive. Mecanismul inițial constă în excreția activă intracanaliculară a sărurilor biliare care, prin acțiunea osmotică, realizează o colereză canaliculară dependentă de sărurile biliare, apreciată a reprezenta 30—50% din fluxul biliar total, iar la om aproximativ 0,20 ml/min. Acestei secreții i se adaugă, tot intracanalicular, secreția independentă de sărurile biliare, datorată unui transfer activ de Na^+, această fracțiune secretoare reprezentînd 50—70% din totalul fluxului biliar, sau la om aproximativ 0,18 ml/min. În sfîrșit, în ducturile și canalele interlobulare se produc procese intense de reabsorbție și secreție. Sub acțiunea secretinei are loc o extracolereză, caracterizată printr-o secreție alcalină hidro-bicarbonatată, independentă de colereza hepatocitară, rezultat al unor schimburi electrolitice intense între bila intraductală și sîngele din plexurile periductale. Ca urmare a resorbției de apă, Na^+ și Cl^- și a secreției intense de HCO_3^- de către celulele epiteliale ductale, bila devine mai alcalină și conținutul ei în Cl^- scade.

Reglarea secreției biliare

Bila se secretă permanent, dar rata secreției variază în funcție de o serie de factori. În condițiile unei alimentații obișnuite, se secretă mai multă bilă ziua decît noaptea, iar secreția este mai abundentă după mese decît în inaniție (fig. 110), efectul stimulant fiind datorat în special conținutului proteic al rației. Dacă însă se hrănește un animal la intervale regulate, atît ziua cît și noaptea, dispar diferențele cantitative dintre secreția diurnă și cea nocturnă. Sărurile biliare exercită un puternic efect coleretic și, probabil, că mare parte din creșterea postprandială a secreției biliare se datorează creșterii absorbției acestor constituenți biliari din intestin. De altfel unii acizi

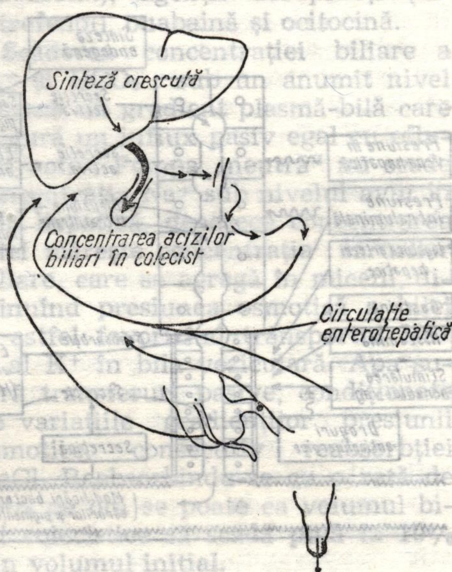


Fig. 110 — Secreția biliară în perioada postprandială (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

biliari oxidați, mai ales acidul dehidrocolic, sînt utilizați în terapeutică pentru efectul lor coleretic.

Unii hormoni exercită efecte coleretice, în special secretina, care, acționînd la nivelul ducturilor și canalelor interlobulare, mărește ușor fluxul biliar (doar aproximativ 1/10 din efectul obținut prin administrarea de săruri biliare), adăugînd secreției hepatocito-canaliculare o secreție bogată în bicarbonat, clorură de sodiu și potasiu. Deși acest efect apare și după instilarea în duoden de HCl, deci, după descărcarea de secretină endogenă, totuși secretina nu apare ca un factor major în reglarea colerezei. Alți hormoni, printre care glu-

cagonul, CCK şi gastrina, exercită de asemenea efecte coleretice similare cu cele ale secretinei, dar mai slabe, acţionînd probabil nu numai la nivelul canalelor excretoare. Hormonii hipofizari şi tiroidieni exercită efecte „permisive“, prezenţa lor în cantităţi adecvate fiind necesară pentru a se realiza normal sinteza enzimelor care participă la funcţia excretoare biliară.

Influenţele nervoase vegetative sînt încă insuficient precizate, deşi s-a arătat că la cîine excitarea electrică a vagului produce creşterea marcată a fluxului biliar. Alimentarea şi hipoglicemia insulinică, atît la om cît şi la cîine, stimulează colereza, efect care poate fi prevenit prin vagotomie şi anticolinergice, dar şi prin antrectomie, ceea ce sugerează că ar putea fi datorat şi descărcărilor de gastrină. Denervarea hepatică stimulează fluxul biliar, iar distensia colonului sau excitarea oricărui nerv aferent visceral inhibează fluxul biliar, dar nu s-a precizat încă dacă acest efect se exercită direct asupra hepatocitelor, sau este consecinţa unor modificări ale fluxului sanguin hepatic.

Fig. 111 sumarizează unii din factorii cunoscuţi care influenţează fluxul biliar şi compoziţia electrolitică (71).

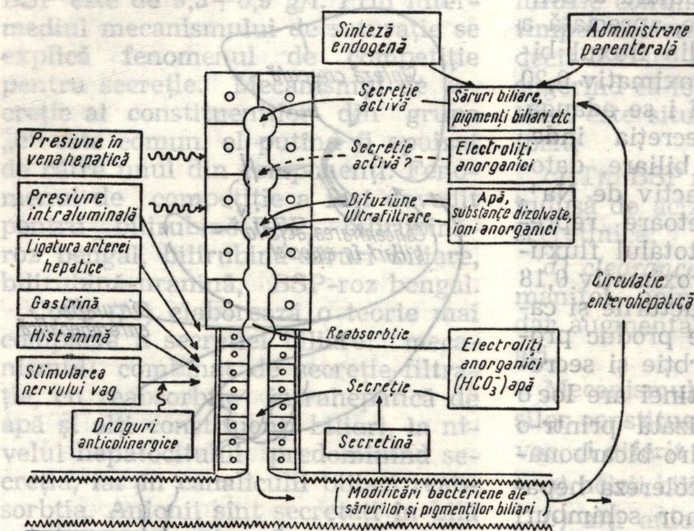


Fig. 111 — Reprezentare schematică a unor factori cunoscuţi care afectează fluxul biliar şi compoziţia electrolitică. Mecanismele din partea dreaptă se crede că acţionează la nivel canalicular sau ductular. Locul şi modul de acţiune al factorilor din stînga sînt speculative (reprodusă după Wheeler H. O., 1969).

Evacuarea bilei

Evacuarea bilei în duoden are loc numai în perioadele digestive (fig. 112). Între fazele de excreţie bila, secretată continuu de către ficat, nu poate ajunge în duoden din cauză că sfincterul Oddi este închis şi, de aceea, străbate căile biliare extrahepatice şi se acumulează în colecist, care este un rezervor branşat lateral pe căile biliare principale. Transportul bilei de la ficat la colecist nu este rezultatul unui peristaltism al căilor biliare, deoarece acestea sînt lipsite de o tunică musculară, ci al unor gradiente presionale. Presiunea de secreţie hepatică a bilei este de maximum 30 cm apă, nivel practic neatins în condiţii obişnuite, presiunea în coledoc este de 6—12 cm apă, iar presiunea în colecist este inferioară celei coledociene (10 cm apă).

Umplerea vezicului biliare este rezultatul atît al rezistenței sfincterului Oddi, a cărui presiune de deschidere fluctuează între 12—15 cm apă, cît și al relaxării adaptative a colecistului.

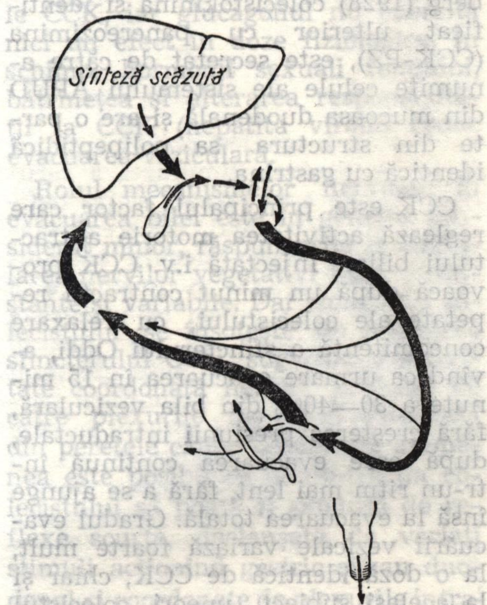


Fig. 112 — Evacuarea vezicului biliare în perioada digestivă (reprodusă după Davenport H. W. 1975).

Volumul colecistului fiind de aproximativ 50 ml și bila secretîndu-se continuu cu o rată de 0,5 ml/min, este necesar ca bila să fie puternic concentrată în vezicula biliară. Pe baza determinării concentrației sărurilor biliare, bilirubinei și colesterolului — constituenți biliari care nici nu se reabsorb și nici nu se secretă — s-a constatat că în colecist bila hepatică este concentrată de 5—10 ori. Concomitent are loc resorbția de anioni (HCO_3^-, Cl^-) și secreția de cationi (Na^+, K^+, Ca^{2+}), fără a se modifica presiunea osmotică biliară. Aceste modificări ionice sînt rezultatul reabsorbției active a NaCl și $NaHCO_3$, datorită activității unei pompe „neutre", cu sediul pe fețele laterale ale celulelor epiteliale, care transportă concomitent un cation (Na^+) și un anion (Cl^-). Acest transport activ este stimulat de aldosteron și inhibat de hipoxie, hipotermie, inhibitorii metabolici (cianur, iodoacetat), agenții decuplanți (dinitrofenol), ouabaină și ocitocină.

Scăderea concentrației biliare a Cl^- și HCO_3^- sub un anumit nivel creează un gradient plasmă-bilă care asigură un influx pasiv egal cu efluxul activ. Pompa „neutră" nu scade concentrația Na^+ sub nivelul avut în bila hepatică, deoarece concentrarea bilei mărește concentrația sărurilor biliare, care se agregă în micelii, diminuînd presiunea osmotică a bilei și astfel favorizînd transportul Na^+ și al K^+ în bila veziculară. Apa suferă transferuri pasive, condiționate de variațiile gradienților presiunii osmotice, consecutiv reabsorbției NaCl. Reabsorbindu-se cu o rată de 16% pe oră se poate ca volumul bilei colecistice să scadă pînă la 10% din volumul inițial.

Evacuarea bilei veziculare în timpul perioadelor digestive este rezultatul contracției fibrelor musculare din pereții colecistului și al relaxării concomitente a sfincterului Oddi. În perioadele interprandiale colecistul prezintă doar mici contracții, uneori ritmice, care măresc presiunea doar cu 1—2 cm apă. În timpul digestiei contracția musculaturii colecistului dezvoltă o presiune de 30 cm apă, suficientă pentru ca bila să învingă rezistența colului vezical, să străbată coledocul care nu are o motricitate proprie și să forțeze sfincterul Oddi, ajungînd în duoden. Sfincterul Oddi, care nu este niciodată în repaus, are o motricitate proprie, independentă de cea a duodenului, contractîndu-se și deschizîndu-se ritmic la 3—7 secunde. Acest „joc papilar" furnizează pe colecistografie o succesiune de ima-

gini alternante, prezentînd un canal cu formă și profunzime variabile, pînă la întreruperea sa completă. Activitatea motorie a sfincterului Oddi reglează fluxul biliar ritmic în duoden. Atunci cînd presiunea în coledoc este suficient de ridicată, bila se scurge permanent, în cantități variabile, activ în timpul cît sfincterul este contractat (contracția durează 0,5—2 sec.), și pasiv în timpul relaxării sfincteriene (perioadă egală cu cea a contracției). Contracțiile duodenului, care realizează o presiune ce depășește 75 cm apă, blochează temporar evacuarea bilei, de aceea bila se evacuează în duoden în jeturi, ca urmare a alternanței de blocare și eliberare sfincteriană.

În 95% din cazuri segmentul terminal al coledocului se uneşte cu cel al canalului pancreatic într-un conduct comun, de aceea apare posibil refluxul dintr-un canal în celălalt. Dar presiunea în canalul pancreatic este mai mare decît cea coledociană, atît interprandial cît și în timpul digestiei, de aceea refluxul bilei în canalul pancreatic nu pare probabil în condiții obișnuite. Aceste constatări au dus la abandonarea ipotezei patogenice a pancreatitei acute bazată pe reflexul bilio-pancreatic.

Reglarea evacuării bilei

Excreția bilei acumulată în colecist se realizează predominant prin mecanisme hormonale și secundar prin mecanisme nervoase, de altfel procesul putînd avea loc și după denervarea colecistului. Cercetări experimentale mai vechi au demonstrat că sîngele recoltat de la un animal în plină digestie, injectat altui animal în inaniție, provoacă contracția colecistului, în timp ce sîngele unui animal în inaniție nu are efect colecistokinetic; de asemenea un extract din mucoasa intestinului superior injectat i.v. determină contracția colecistului, datorită unui factor care se eliberează din mucoasă la contactul cu anumiți constituenți ai chimului gastric (aminoacizi și acizi grași). Acest factor, denumit de Ivy și Oldberg (1928) colecistokinină și identificat ulterior cu pancreozimina (CCK-PZ), este secretat de către anumite celule ale sistemului APUD din mucoasa duodenală și are o parte din structura sa polipeptidică identică cu gastrina.

CCK este principalul factor care reglează activitatea motorie a tractului biliar. Injectată i.v. CCK provoacă după un minut contracții repetate ale colecistului, cu relaxare concomitentă a sfincterului Oddi, avînd ca urmare evacuarea în 15 minute a 30—40% din bila veziculară, fără creșterea presiunii intraductale, după care evacuarea continuă într-un ritm mai lent, fără a se ajunge însă la evacuarea totală. Gradul evacuării vezicale variază foarte mult, la o doză identică de CCK, chiar și la același subiect, uneori colecistul fiind inactiv. Eliberarea fiziologică de CCK în timpul digestiei provoacă evacuarea colecistică mai puțin rapidă și mai lungă. Doza de CCK necesară pentru a produce contracția colecistului este de 8 ori mai mare decît aceea care stimulează secreția pancreatică. CCK acționează direct asupra musculaturii netede a colecistului, acțiunea sa nefiind influențată de parasimpaticolitice, adrenolitice sau tetrodotoxină, substanță extrasă din ficatul și ovarele unor pești, cu acțiune blocantă asupra propagării potențialului de acțiune. Perfuzia duodenului cu săruri biliare nu influențează motricitatea colecistului, dar dacă perfuzia se face cu un amestec de săruri biliare, lipide și aminoacizi contracțiile veziculare încetează, ca și cum ar fi fost sistate descărcările de CCK.

Alţi hormoni exercită acţiuni mult mai reduse asupra motilităţii arborelui biliar. Gastrina, care conţine o secvenţă aminoacidică similară cu CCK, are o acţiune colecistokinetică redusă, secretina potenţează acţiunile CCK, iar glucagonul nu exercită nici un efect în doze fiziologice. În schimb, hormonii sexuali feminini, bătrîneţea şi alterarea responsivităţii la CCK (hepatita virală) reduc evacuarea veziculară.

Rolul mecanismelor nervoase în evacuarea bilei este în general considerat minor, răspunsurile la stimularea nervilor vegetativi fiind inconstante şi variabile. Dar contracţia colecistului se însoţeşte de relaxarea sfincterului Oddi, sugerînd o activitate coordonată nervos, probabil de către plexurile nervoase intrinseci din peretele căilor biliare; de asemenea este posibil ca şi contracţia colecistului să poată fi produsă de reflexe scurte, declanşate de variaţi stimuli acţionînd gastric şi/sau duodenal şi coordonate de plexurile intramurale. Stimularea vagului produce creşterea tonusului colecistului şi al sfincterului Oddi, iar vagotomia tronculară la om este urmată de atonie veziculară, deşi evacuarea biliară nu este influenţată, vezicula denervată reacţionînd normal la CCK. În ceea ce priveşte frecvenţa crescută a litiazei biliare după vagotomie tronculară, ea nu poate fi atribuită numai distensiei veziculare, ci şi scăderii descărcărilor de CCK, modificărilor litogenetice biliare etc.

Activitatea tonică permanentă a sfincterului Oddi probabil că necesită o inervaţie colinergică normală, deoarece la om drogurile anticolinergice scad rezistenţa la evacuarea bilei. Apariţia unui spasm al sfincterului Oddi prin introducerea de acid în duoden şi suprimarea acestui spasm prin atropină şi vagotomie reprezintă de asemenea argumente pentru rolul sistemului parasimpatic în controlul evacuării bilei. Excitarea splanhnicului drept produce efecte variate, probabil din cauză că vezicula biliară este dotată cu adrenoreceptori atît de tip α cît şi de tip β, stimularea primilor determinînd contracţia colecistului, iar stimularea secunzilor efecte contrare.

Concluzia este că, deşi nu se cunoaşte încă modul cum interacţionează mecanismele hormonale şi nervoase de reglare a motricităţii tractului biliar, este foarte probabil că ele acţionează coordonat.

FIZIOPATOLOGIA SECREŢIEI BILIARE

În condiţii fiziologice, bila secretată continuu de către hepatocite se acumulează în perioadele interdigestive în vezicula biliară, unde suferă anumite modificări, în special cantitative, şi de unde este eliminată în duoden în timpul etapei intestinale a digestiei. Prin sărurile biliare bila deţine roluri fundamentale în digestia şi absorbţia lipidelor, de aceea, în diverse afecţiuni care interferează cu secreţia sau excreţia bilei se vor produce grave tulburări ale acestor procese.

Colestaza — sindrom caracterizat prin diminuarea sau chiar absenţa bilei din intestin —, poate fi consecinţa unor afecţiuni care determină obstrucţia sau compresiunea căilor biliare extrahepatice (colestaza extrahepatică sau chirurgicală), sau a unor afecţiuni care alterează mecanismele secreţiei hepatocitare şi mai ales transportul bilei prin canalele intrahepatice (colestaza intrahepatică sau medicală). Din primul grup de afecţiuni cea mai frecventă este litiaza biliară, consecinţă a unor modificări ale compoziţiei bilei, care favorizează precipitarea unora dintre componenţii ei (colesterol, pigmenţi, carbonat de calciu). Colestaza intrahepatică, atribuită iniţial unor obstacole pe căile biliari mici, apare mai probabil a fi consecinţa unor alterări ale funcţiilor hepatocitare sau chiar a regurgitării bilei prin canaliculii biliari lezaţi şi poate fi uneori datorată unor lezări hepatocitare (virale, toxice, medicamentoase etc.), alteori unor cauze mecanice, obişnuit extrahepatice. Sinteza diminuată a sărurilor biliare este rareori cauza deficitului lor intestinal, deoarece etapele acestui proces decurg obişnuit normal. S-a descris o încetinire a sintezei acizilor biliari ca urmare a depleţiilor importante de glicocol şi/sau taurină, în anumite afecţiuni ileale sau consecutiv colonizării bacteriene a intestinului, situaţii în care etapa conjugării acizilor biliari cu aminoacizii respectivi poate deveni limitantă. În schimb, diminuarea progresivă a parenchimului hepatic (hepatite cronice evolutive, ciroze hepatice), sau leziunile hepatice acute întinse alterează constant rata sintezei acizilor biliari.

Cauze importante ale diminuării cantităţii de săruri biliare din intestin sînt şi pierderile externe şi distrugerile intraintestinale ale acizilor biliari.

Ciclul enterohepatic realizează reabsorbţia a 80—90% din acizii biliari. La pacienţii cu fistule biliare externe, sărurile biliare se pierd din organism în măsura în care se excretă în intestin, iar la cei cu rezecţii ileale 95% din sărurile biliare glucuronoconjugate ajung în scaun. Aceste pierderi desfiinţează practic circuitul enterohepatic şi stimulează intens sinteza hepatocitară de săruri biliare, procese cu potenţialităţi limitate (fig. 113). S-a constatat că în afecţiunile sau rezecţiile ileale deficitul de săruri biliare din intestin evoluează periodic, la primul prînz

al zilei concentrația duodenală de săruri biliari este de aproximativ jumătate din cea normală, deoarece se elimină sărurile sintetizate în cursul nopții, dar la prînzurile următoare cantitatea de săruri biliare excretate

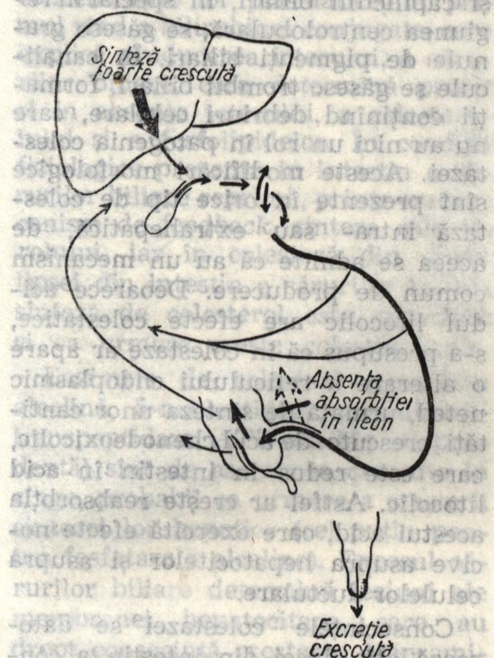


Fig. 113 — Întreruperea resorbției active în ileonul terminal

scade foarte mult. Uneori se ajunge chiar la concentrații sub cele critice micelare, ceea ce face ca proporția lipidelor care se află în fază micelară în lumenul intestinal să scadă la 2% (normal 50—60%), alterînd profund resorbția lipidelor.

Sărurile biliare sînt reabsorbite în ileon și colonul proximal prin mecanisme active și pasive, cantitatea neresorbită fiind deconjugată hidrolitic în colon și eventual în ultimele segmente ileale, sub influența enzimelor florei aerobe și anaerobe, eliberînd acizii biliari primari, care vor fi transformați în acizi biliari secundari, parte reabsorbiți, parte eliminați prin scaun. În anumite condiții patologice, ca urmare a încetinirii tranzitului intestinal și a înmulțirii exagerate a germenilor colici care ajung să colonizeze și segmentele intestinale superioare, procesul de deconjugare hidrolitică a acizilor biliari se intensifică și, cu toate că acestea sînt secretate și excretate în cantități normale, concentrația lor intestinală este deficitară și, ca urmare, absorbția lipidelor se face defectuos. În plus, acidul litocolic, rezultat prin dehidroxilarea acidului chenodeoxicolic, exercită efecte toxice asupra epiteliului intestinal, alterînd suplimentar procesele de reabsorbție. Tulburări cu patogenie asemănătoare determină și drogurile care precipită intraluminal acizii biliari (neomicina, colestiramina).

Deficitul sau chiar absența bilei din intestin va avea repercusiuni grave asupra absorbției lipidelor, a vitaminelor liposolubile și a colesterolului alimentar. Sinteza sub acțiunea florei colice din acizii grași neresorbiți a unor acizi grași anormali, cu proprietăți iritante, precum și a altor tulburări digestive din cauza lipsei bilei, va avea ca urmare instalarea diareei cu steatoree, care, dacă se menține un timp mai îndelungat, provoacă malnutriție, însoțită de diverse manifestări hipovitaminozice (A, E și mai ales D și K).

Fiziopatologia colestazei

Colestaza este un sindrom caracterizat prin insuficienta secreției biliare hepatocitare sau a excreției bilei în duoden. Consecințele imediate ale colestazei sînt rezultatul ajungerii în intestin a unor cantități reduse

de constituenţi funcţionali biliari şi, respectiv, a retenţiei lor în sînge. Expresia clinică a colestazei, datorată retenţiei bilirubinei predominant conjugată, este icterul prin retenţie sau icterul colestatic.

În funcţie de sediul leziunii cauzale, se diferenţiază colestaza extrahepatică (colestaza chirurgicală sau icterul prin obstrucţie mecanică), datorată obstrucţiei căii biliare extrahepatice cu excepţia veziculei biliare şi a canalului cistic, de colestaza intrahepatică (colestaza medicală), datorată fie obstrucţiei căilor biliare intrahepatice, fie alterării mecanismelor secreţiei biliare de către hepatocit. Între tabloul clinic al acestor două forme de colestază există mari asemănări, independent de sediul leziunii, care poate fi localizat de la nivelul pompei hepatocitare de ioni, mediată de ATP-aza Na^{+}—K^{+} dependentă, pînă la obstrucţia ampulei Vater.

Cercetările histologice au precizat că în colestază apar alterări morfologice hepatocitare, caracterizate prin modificări mitocondriale, creşterea numărului lisosomilor, hipertrofia şi hipoactivitatea reticulului endoplasmic neted, densificarea citoplasmei pericanaliculare, dilataţia canaliculilor biliari şi dispariţia microvilozităţilor, care sînt înlocuite de bule interstiţiale mari ce pot obstrua chiar lumenul canalicular. Enzimele legate de secreţia biliară (ATP-aza şi fosfataza alcalină), după cîteva zile de colestază, dispar din microvilozităţile canaliculare şi se adună pe feţele laterale şi sinusoidale ale hepatocitelor, ca şi cum acestea şi-ar fi schimbat polaritatea funcţională. Concomitent are loc proliferarea ducturilor, avînd ca rezultat o reţea mai întinsă de canalicule contorte şi anastomozate, care agravează colestaza. Prezenţa de vezicule de pinocitoză şi lărgirea spaţiilor dintre bazele celulelor ductulare evidenţiază o intensă reabsorbţie de apă, ca urmare a instalării unei circulaţii ductulo-hepatocitară. În hepatocite, celulele Kupffer şi capiliculii biliari, în special în regiunea centrolobulară, se găsesc granule de pigmenţi biliari. În canalicule se găsesc trombii biliari, formaţii conţinînd debriuri celulare, care nu au nici un rol în patogenia colestazei. Aceste modificări morfologice sînt prezente în orice tip de colestază intra- sau extrahepatică, de aceea se admite că au un mecanism comun de producere. Deoarece acidul litocolic are efecte colestatice, s-a presupus că în colestaze ar apare o alterare a reticulului endoplasmic neted, urmată de sinteza unor cantităţi crescute de acid chenodeoxicolic, care este redus în intestin în acid litocolic. Astfel ar creşte reabsorbţia acestui acid, care exercită efecte nocive asupra hepatocitelor şi asupra celulelor ductulare.

Consecinţele colestazei se datorează atît lipsei din intestin a constituenţilor principali ai bilei, cît şi retenţiei lor în sînge. Absenţa din intestin a sărurilor biliare împiedică formarea micelilor, consecutiv instalîndu-se grave tulburări ale absorbţiei lipidelor, urmate de steatoree. Tulburarea afectează şi resorbţia intestinală a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) şi uneori a calciului, defectul absorbţiei vitaminei K determinînd alungirea timpului Quick din cauza diminuării sintezei hepatocitare a factorilor plasmatici ai coagulării II, VII şi X. Defectul este corectat prin administrare parenterală de vitamină K (testul Koller). Lipsa acizilor biliari explică de asemenea absenţa stercobilinogenului din fecale, care are drept consecinţă deco-

lorarea lor, şi a urobilinogenului din urină. În schimb, în urină apare bilirubină conjugată şi ca urmare culoarea urinii devine brună.

Acumularea constituenţilor biliari în sînge este evidentă prin creşterea concentraţiei lor plasmatice, în primul rînd a bilirubinei conjugate, care explică producerea icterului, a sărurilor biliare, care determină prurit şi în absenţa icterului, a colesterolului şi a fosfolipidelor. În condiţii fiziologice prezenţa în intestin a sărurilor biliare reprimă, printr-un mecanism de *feedback*, sinteza colesterolului, iar în colestază din cauza lipsei din intestin a sărurilor biliare sinteza de colesterol este stimulată şi ca urmare creşte colesterolemia.

Enzimele de colestază (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, γ-glutamiltranspeptidaza, ATP-aza Mg^{+}-dependentă) sînt de asemenea crescute în sînge, probabil ca urmare a creşterii sintezei lor hepatice (cel puţin pentru fosfatazele alcaline). Excesul sărurilor biliare determină leziuni ale membranei hepatocitare, care au drept consecinţă creşterea transaminazelor.

Există un echilibru între secreţia bilirubinei conjugate în bilă şi întregul metabolism al bilirubinei. Acumularea bilirubinei conjugate în hepatocit, prin mecanism de *feedback*, inhibează glucuroniltransferaza, precum şi captarea hepatocitară a bilirubinei. Stagnarea prelungită a bilirubinei conjugate în ficat favorizează deconjugarea ei de către β-glucuronidaza lisosomală, iar bilirubina deconjugată, returnată în plasmă, explică asocierea hiperbilirubinemiei neconjugate în aceste cazuri. Creşterea concentraţiei sanguine a bilirubinei are drept consecinţe şi blocarea sistemului de transport hepatocitar, care explică alterarea eliminării coloranţilor de tipul BSP, semn de mare importanţă în special în colestaza anicterică.

Colestaza extrahepatică

Colestaza extrahepatică este consecinţa obstrucţiei complete sau incomplete a căii biliare principale. Obstrucţia se poate datora unui obstacol endocavitar sau unei compresiuni extrinseci, care, la rîndul lor, pot fi de natură benignă sau malignă. Obstacolele benigne sînt: litiaza coledociană, papilita, coledocita, pediculita hepatică, angiocolita, stenoza coledociană postoperatorie, chistul coledocian, chistul hidatic şi alte parazitoze hepatice (ascaridioza, distomatoza etc.), iar obstrucţii maligne sînt produse de cancerul capului de pancreas, ampulomul vaterian, cancerul coledocian, cancerul confluentului cistico-coledocian, cancerul canalului hepatic. Obstrucţia completă a căii biliare principale întrerupe fluxul bilei în intestin. Staza biliară sub hiperpresiune favorizează refluxul bilei conjugate în sînge şi eliminarea acesteia prin urină, concomitent fecalele fiind acolice, excreţia stercobilinogenului fecal redusă şi cea a urobilinogenului urinar practic absentă. Retenţia sărurilor biliare provoacă prurit, iar creşterea concentraţiei bilirubinei plasmatice peste 30 mg/l este urmată de depunerea ei în structurile elastice ale pielii şi mucoaselor, exteriorizată prin icter. Cînd există hiperlipemie importantă şi hipercolesterolemie apar xantoame, iar cînd colestaza este prelungită se instalează osteopatii, în special osteomalacie.

Colestazele extrahepatice de lungă durată, mai ales dacă există şi o angiocolită, produc o inflamaţie a spaţiilor porte asociată adesea cu fibroză, putîndu-se ajunge la o adevărată ciroză după cîteva luni sau ani.

Colestaza intrahepatică

Colestaza intrahepatică a fost inițial atribuită obstrucției mecanice a căilor biliare intrahepatice. Dar examenele chirurgicale, radiologice sau necropsice de cele mai multe ori nu au putut demonstra existența nici unui obstacol, de aceea se admite că obișnuit colestaza intrahepatică este nonobstructivă, fiind datorată unei perturbări a funcțiilor hepatocitare prin interferarea secreției anionilor organici, sau prin regurgitarea bilei din cauza canaliculilor biliari lezați.

Bila este secretată la nivelul polului apical al hepatocitului, care reprezintă 10—15% din suprafața totală a membranei, și este delimitat prin desmosomi și *zonula occludens*, formațiuni care solidarizează hepatocitele între ele și separă canaliculul biliar de sinusoid. Citoscheletul hepatocitar apare bine dezvoltat în regiunea apicală a hepatocitului, microfilamentele actinice și alte proteine canaliculare formînd o adevărată ectoplasmă pericanaliculară, care se inserează în centrul microvilozităților biliare și pe suprafața citoplasmatică a desmosomilor. Microfilamentele din structura citoscheletului mențin tonusul membranei canaliculare.

În colestază straturile de microfilamente actinice contractile care înconjoară desmosomii sînt lărgite, indicînd un defect în depolimerizarea normală a microfilamentelor. Experimental se poate reproduce colestaza prin falcidină, care alterează funcția microfilamentelor, produce ectazia canaliculară și pierderea microvililor, scade secreția biliară, canaliculii biliari devin mai rigizi și excesiv de permeabili, permeabilitatea crescută fiind prezentă și în spațiul dintre lumenul canalicular și sinusoid. Citochalazina B poate de asemenea să producă colestază experimentală prin împiedicarea polimerizării actinei.

În colestaza intrahepatică sînt alterate ambele pompe care intervin în secreția biliară; pompa dependentă de sărurile biliare și pompa ionică mediată de ATP-aza Na^+—K^+ dependentă. De altfel activitatea celor două pompe este cuplată, captarea acizilor biliari de către hepatocit fiind corelată cu gradientul de Na^+ dependent de activitatea ATP-azei membranare. Pompa ionică, prin expulzia Na^+ din celulă prin schimb cu K^+ și în prezența ATP-ului, menține concentrația Na^+ scăzută în hepatocit. În condițiile unui gradient electrochimic favorabil, Na^+ poate să reintre în hepatocit și să faciliteze intrarea anionilor (acizii biliari) contra unui gradient electrochimic. Acest proces poate fi inhibat de ouabaină și lipsa de Na^+ și poate fi blocat prin diureticele de ansă, de tipul furosemidului și, mai ales, a analogului acestuia — bumetanida.

După sediul leziunii se diferențiază: colestaza preductulară, care înglobează perturbările metabolice ale hepatocitului și ale canaliculilor biliari și colestaza ductulară — postductulară, care cuprinde leziunile obstructive ale tractului biliar, de la canaliculele cele mai mici și pînă la papila Vater.

În colestaza preductulară alterările sînt localizate la:

a) sistemul microsomial de biotransformare, care interferează cu metabolismul acizilor biliari;

b) membrana hepatocitară;

c) desmosomi;

d) membrana canaliculară și ectoplasma pericanaliculară;

e) canaliculii biliari la nivelul cărora se poate localiza procesul inflamator.

Manifestările clinice și biochimice ale colestazei intrahepatice sînt asemănătoare cu cele ale colestazei prin obstrucție extrahepatică. Icterul este semnul cel mai comun, lipsind nu-

mai în colestazele parţiale. Absenţa durerilor şi a febrei evocă mai degrabă o colestază intrahepatică, pruritul este mai puţin intens decît în colestaza extrahepatică. Depunerea lipidelor la nivelul tegumentelor, sub forma xantoamelor, este mai evidentă decît în colestaza extrahepatică. Xantoamele apar după o evoluţie de minimum 3 luni. Colesterolul se poate depozita de-a lungul nervilor periferici, producînd semne de nevrită.

Modificările plasmatice se caracterizează, ca şi în colestaza extrahepatică, prin creşterea predominantă a bilirubinei directe, a acizilor biliari şi a enzimelor de colestază (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, β-glutamiltranspeptidaza, leucinaminopeptidaza). Dintre izoenzimele fosfatazei alcaline înregistrează valori mai mari izoenzima termostabilă şi cea de origine intestinală. Transaminazele sînt mai des crescute decît în colestaza extrahepatică.

Bolile caracterizate prin colestază intrahepatică se clasifică, după cum colestaza reprezintă singura alterare sau se însoţeşte de inflamaţie hepatocitară, la acestea adăugîndu-se şi o a treia categorie de obstrucţie mecanică intrahepatică (13).

Colestaza izolată

1. **Colestaza simplă din infecţii** poate fi produsă de o gamă largă de bacterii, predominînd cele gram negative. Apare mai frecvent în pielonefrite şi în pneumonii.

2. **Colestaza medicamentoasă** este determinată de administrarea de steroizi anabolizanţi alkilaţi în poziţia 17α şi de contraceptive, dar dintre bolnavii care primesc aceste medicamente numai o minoritate fac colestază. Aceste droguri produc colestază prin leziuni biochimice ale aparatului secretor hepatocitar (hipoactivitatea reticulului endoplasmic neted, alterarea echipamentului enzimatic microsomial etc. . . .). Icterul declanşat de alte medicamente cu reputaţie hepatotoxică (nitrofurantoin, sulfamide, tiorracil, fenilbutazonă, PAS etc.) este explicat mai degrabă de hepatită decît de colestază.

3. **Colestaza recurentă de sarcină** este dominată clinic de prurit, care poate să apară şi în lipsa icterului, absenţa hepatomegaliei, creşterea uşoară a transaminazelor, în schimb, fosfatazele alcaline sînt adesea foarte crescute.

Afecţiunea debutează obişnuit între lunile 5 şi 8 de sarcină şi întreaga simptomatologie se remite la două săptămîni după naştere, pentru a recidiva la sarcinile următoare. Se pare că ar exista o predispoziţie, care se transmite de la mamă la fiică. Boala trebuie diferenţiată de steatoza acută de sarcină, care are o evoluţie severă, cu transaminaze mult crescute. Femeile care fac colestază recurentă de sarcină dezvoltă icter la administrarea de contraceptive. Mecanismul patogenic este comun şi rezidă în anomalii în metabolismul estrogenilor.

4. **Colestaza recurentă benignă** este caracterizată prin episoade repetate de icter colestatic reversibile spontan, cărora nu li se descoperă o cauză obstructivă, separate de intervale total asimptomatice. Biopsia hepatică evidenţiază sediul centrolobular al colestazei şi, inconstant, un infiltrat inflamator moderat în spaţiile porte, care permite diferenţierea de hepatita cronică agresivă. Microscopia electronică evidenţiază leziuni hepatocitare nespecifice. În afara episoadelor colestatice ficatul este perfect normal, cu excepţia unei discrete fibroze portale.

Atacurile colestatice debutează de obicei după pubertate şi se succed la intervale variabile, de regulă în

fiecare an și pot să dureze o lună sau mai mult. Crizele acute sînt anunțate prin vome și sindrom pseudogripal, evocînd un debut de hepatită acută virotică. Ulterior, tabloul clinic este caracterizat prin icter colestatic (urini colurice, scaun decolorat), prurit, steatoree și, după cîțiva ani de evoluție, scădere ponderală.

Afecțiunea, inițial descrisă de către Summerskill și Walshe, are un caracter ereditar, survenind la gemeni și avînd o mare frecvență în insule Faroe. În serul acestor bolnavi predomină creșterea acizilor biliari, sugerînd o anomalie congenitală în metabolismul acestor compuși. Boala Byler și colestaza infantilă ar putea fi variante ale acestei anomalii.

5. **Colestaze tranzitorii** pot apare și concomitent cu agravarea insuficienței cardiace sau cu grefele septice.

6. **Colestaza sugarului** se instalează la o săptămînă după naștere, sau mai rar continuă icterul neonatal. Colestaza prelungită a sugarului exprimă de cele mai multe ori atrezia căilor biliare, hepatita cu celule gigante, o hepatită virotică, boala incluziilor citomegalice, sifilis congenital, galactozemie, tirozinemie, mai rar intoleranță ereditară la fructoză sau mucoviscidoză, în aceste ultime două circumstanțe icterul apărînd mai tîrziu, după 6 luni sau chiar după un an. În afara acestor forme hepatice sau anomalii ereditare bine codificate, există puține cazuri de colestază a sugarului fără inflamație hepatică sau dezordini metabolice evidente, care durează cîteva luni. Aceste forme, care se pot remite spontan, sau pot evolua ulterior spre ciroză biliară primitivă, evidențiază histologic semne de colestază hepatică și hipoplazia canaliculilor biliari, care poate fi consecința reducerii fluxului biliar.

7. **Colestaza multifactorială** este observată după hemolizele mari, hipoxia putînd produce leziuni hepatocitare urmate de creșterea bilirubinemiei directe, fenomen observat mai ales în drepanocitoză. Leziunile histologice de colestază sînt minime, iar sindromul biologic de colestază este puțin exprimat. Cu toate acestea, nivelul bilirubinei serice poate să depășească 100 mg/100 ml, majoritatea fiind cu reacție directă. Acumularea acestor cantități enorme de bilirubină în ser este explicată prin colestaza secundară aportului crescut de bilirubină la ficat ca rezultat al hemolizei, prin creșterea catabolizării hemului și prin incapacitatea hepatocitului de a capta și conjuga bilirubina. Mecanismul final în toate aceste circumstanțe rezidă în *clearance*-ul limitat al bilirubinei în procesul secreției biliare. Acumularea bilirubinei în ser poate fi exagerată de inacapacitatea rinichiului în excreția bilirubinei. Icterul colestatic postoperator aparține tot colestazei multifactoriale.

Hepatitele colestatice

Numeroși agenți agresori lezează atît aparatul biliar secretor, cît și organitele hepatocitare, de aceea colestaza intrahepatică este o manifestare comună a numeroase boli hepatice acute și cronice.

1. **Hepatitele medicamentoase colestatice** au tabloul morfologic dominat de colestază, la care se asociază necroze în focar și inflamație portală moderată. Prototipul hepatitelor medicamentoase colestatice este icterul clorpromazinic, care survine la aproximativ 1% din cazurile tratate. Alte forme, provocate de inhibitori ai monoaminooxidazei, halotan, α-metildopa, oxifenisatină, paracetamol etc., sînt asemănătoare hepatitelor

acute virotice, colestaza fiind însoțită de necroze lobulare întinse.

2. **Hepatitele acute virotice formă colestatică** sînt caracterizate prin faptul că rare ori colestaza apare de la începutul bolii, de cele mai multe ori devenind manifestă după 3 săptămîni de evoluție, cînd în loc să asistăm la decolorare, în discrepanță cu regresiunea sindromului hepatocitolitic, icterul se intensifică. Icterul se însoțește de prurit, oligurie cu urini colurice, scaun decolorat, creșterea bilirubinei directe la valori de peste 15 mg/100 ml, creșterea enzimelor de colestază, a colesterolului și a β-lipoproteinelor. Diagnosticul diferențial este dificil, mai ales în prima eventualitate (colestaza precoce), fiind cel mai bine rezolvat prin descoperirea markerilor virotici.

3. **Hepatita alcoolică acută** îmbracă adesea o formă colestatică. Anamneza și puncția biopsică hepatică, prin evidențierea steatozei, a necrozei hialine centrale și a corpilor Mallory, elucidează diagnosticul.

4. **Ciroza biliară primitivă** (colangita cronică distructivă nonsupurativă sau boala Hanot-Mac Mahon) reprezintă o formă particulară de colestază intrahepatică prelungită, cu evoluție stadială, datorată distrucției progresive a canaliculilor biliari prin agresiune autoimunitară. Sindromul colestatic, chiar în absența icterului, este dominat de prurit, xantoame, creșterea fosfatazei alcaline, a colesterolului, a fosfolipidelor, a lipoproteinei X și a acizilor biliari. În ser se pun în evidență în 90—95% din cazuri anticorpi antimitocondriali, prezența lor avînd mare valoare diagnostică. Evoluția bolii este variabilă ca durată de la 5 la 10 ani, dar este întotdeauna mortală, de cele mai multe ori moartea fiind consecința insuficienței hepatocitare sau a unor hemoragii digestive datorate hipertensiunii portale.

Colestaza poate complica orice formă de *ciroză*, mai ales în stadiile avansate, imprimînd bolii o evoluție nefavorabilă. Colestaza prelungită determină modificări ale hepatocitelor de la periferia nodulilor de regenerare, cu apariția corpilor Mallory.

Colestaza mecanică intrahepatică

Obstrucțiile intrahepatice se însoțesc de obicei de obstacole extrahepatice sau de colestază simplă. Interferența mecanică cu fluxul biliar în zone limitate ale sistemului canalicular biliar intrahepatic, ca în litiaza intrahepatică, determină colestază focală, care se traduce printr-un sindrom colestatic particular, cu bilirubinemia normală. Icterul apare numai cînd obstacolul intrahepatic se generalizează, sau cînd obstrucția focală se complică cu leziuni hepatocitare difuze (septicemie, anorexie).

1. **Cancerul canalului hepatic comun** reproduce întru totul tabloul colestazei prin obstacol extrahepatic, diferențiindu-se de aceasta prin vezicula goală și prin aspectul radiologic normal al coledocului. Tumoarea poate fi localizată la o singură ramură a canalului hepatic și, ulterior, s-o invadeze și pe cealaltă sau hepaticul comun. Dacă tumoarea interesează o singură ramură a canalului hepatic, lobul respectiv este sediul unei hidrohepatoze.

2. **Colangita supurată și pericolangita fibroasă** se caracterizează prin formarea de abcese hepatice. Procesul supurativ poate să invadeze sistemul port și limfaticele, ducînd la pileflebită și la inflamație limfatică. Cicatricele din jurul canalelor biliare intrahepatice formează obstacole permanente în scurgerea bilei. Pericolangita poate să acompanieze colita ulceroasă.

3. **Atrezia biliară congenitală** este o afecţiune datorată, fie unui defect de dezvoltare a căilor biliare mici, fie distrugerii secundare a căilor biliare normal formate.

4. **Dilataţia congenitală a canalelor biliare intrahepatice** (boala Caroli).

5. **Anevrismele ramurilor arterei hepatice** se pot perfora în canalele biliare, producînd colestază și hemobilie.

6. **Metastazele canceroase în ficat** se asociază frecvent cu colestază, mai ales în stadiile avansate. Uneori, icterul este primul semn clinic, fiind însoţit de regulă de hepatomegalie dură, neregulată. Colestaza se datorează interferenţei dintre fluxul biliar şi leziunile neoplazice distructive. Mai este incriminată alterarea hepatocitului în cadrul bolii canceroase, prin intervenţia unor factori umorali. În limfoame şi mai ales în boala Hodgkin colestaza intrahepatică este comună. În boala Hodgkin intervine o obstrucţie mecanică datorată cicatricilor intrahepatice, care distrug sistemul canalicular biliar. În formele neobstructive colestaza este localizată centrolobular.

Fiziopatologia litiazei biliare

Litiaza biliară este consecinţa secreţiei biliare alterate, care favorizează precipitarea unor constituenţi biliari de predilecţie în sistemul căilor biliare extrahepatice şi în special în rezervorul biliar (vezicula biliară). În proporţie de 60—80% litiaza biliară este asimptomatică, fiind descoperită prin examen radiologic, intervenţii chirurgicale în etajul supramezocolic, cu ocazia unor complicaţii sau la necropsie. Prezenţa calculilor favorizează complicaţiile mecanice şi/sau infecţioase şi duce la alterări ireversibile ale pereţilor veziculei şi căilor biliare (angiocolecistite cronice), cu implicaţii majore asupra funcţionalităţii acestora: veziculă exclusă, insuficienţă biliară, diskinezii.

Litiaza biliară, afecţiunea digestivă cea mai frecventă, este larg răspîndită în întreaga lume. Incidenţa ei creşte cu vîrsta, atingînd un maximum după 50 de ani şi scăzînd după 70 de ani; de asemenea este în general de 3 ori mai frecventă la femei, la care statisticile necropsice înregistrează o frecvenţă de 5% la femeile din decada a III-a şi de 30% la cele din decada a VII-a (47). Frecvenţa litiazei biliare este redusă la copil datorită particularităţilor în compoziţia bilei, constînd în concentraţii reduse de colesterol şi acid deoxicolic, consecutiv sărăciei florei microbiene intestinale. Scăderea acidului deoxicolic stimulează prin mecanism de *feedback* elaborarea acidului chenodeoxicolic.

Creşterea frecvenţei litiazei biliare cu vîrsta se explică prin:

a) staza veziculară, favorizată de reducerea aportului alimentar, viaţa sedentară, reducerea mobilităţii diafragmului (emfizem pulmonar, obezitate), diminuarea contractilităţii veziculei din cauza miasteniei şi scăderea secreţiei de colecistokinină;

b) creşterea viscozităţii bilei, cu tendinţa de a trece din starea coloidală de sol în starea de gel;

c) reducerea biligenezei cu alterarea compoziţiei bilei;

d) creşterea colesterolemiei;

e) reducerea hormonilor sexuali.

Predominanţa feminină a afecţiunii este explicată prin compoziţia diferită a bilei la cele două sexe, acţiunea hormonilor estrogeni şi intervenţia sarcinii. La femeie bila veziculară are o concentraţie mai mare

în substanțe solide decît la bărbat (14% față de 9%), iar raporturile dintre acizii 12 α-hidroxilați și cei nehidroxilați, dintre sărurile biliare glicinoconjugate și cele taurinoconjugate, precum și raportul dintre acizii colic și deoxicolic sînt modificate în sensul favorizării precipitării colesterolului. Contractilitatea veziculei biliare descrește progresiv în timpul ciclului menstrual. La femeia cu litiază biliară, panta contractilității veziculei manifestă o regresiune semnificativă în faza foliculinică a ciclului menstrual, foliculina favorizînd litogeneza nu numai prin hipotonizarea veziculei biliare, dar și prin inhibiția enzimelor limitante în transformarea colesterolului în acizi biliari (7 α-hidroxilaza microsomială).

Sarcina favorizează litogeneza biliară datorită hipercolesterolemiei, împiedicării fluxului biliar și stazei biliare din cauza creșterii presiunii intraabdominale și, în ultimul trimestru, prin hipotonizarea veziculei biliare, ca urmare a hormonilor (53).

Penetranța litiazei biliare înregistrează mari variații geografice, demonstrînd intervenția factorilor genetici. Litiaza biliară este deosebit de frecventă în Europa, S.U.A., Orientul Mijlociu (7,5—22%) și necunoscută sau rară în Indonezia, Egipt, Africa Centrală, China, Japonia, India (56). Incidența bolii la europeni este aproape de două ori mai mare decît la africani și asiatici. Raritatea litiazei la africani și asiatici se datorează regimului alimentar și compoziției diferite a bilei. De exemplu, la populația Masai, precum și la negrii din America de Nord, bila este subsaturată în colesterol, în timp ce la unele populații indiene din S.U.A. (prima, hipewa, navajo, kerokaee) litiaza biliară este deosebit de frecventă (54%), din cauza scăderii *pool*-ului acizilor biliari.

După compoziția chimică, calculii biliari se împart în: colesterolici (85—90%), pigmentari (5—8%), micști și, foarte rari, calculii constituiți din carbonat de calciu. Trebuie precizat însă că numai rare ori calculii biliari sînt colesterolici sau pigmentari puri, de cele mai multe ori este vorba de variații multiple ale compoziției procentuale de la calculii pigmentari aproape puri pînă la cei colesterolici aproape puri.

Natura calculilor diferă după aria geografică. În Europa și America de Nord calculii sînt formați mai mult din colesterol și $CaCO_3$, în regiunea tropicală predominînd bilirubinatul de calciu, ca o consecință a proceselor hemolitice și a parazitozelor. În Africa de Sud calculii biliari sînt alcătuiți din colesterol, fosfat și palmitat de calciu. În Japonia în timpul războiului predominau calculii din bilirubinat de calciu (70—80%), pentru ca astăzi incidența acestora să se reducă la 30% în favoarea calculilor de colesterol (39), modificare atribuită europenizării regimului alimentar în Japonia postbelică.

Impresia generală este că litiaza biliară ar fi mai frecventă la obezi, la care s-a demonstrat o concentrație crescută a colesterolului în bilă (61), precum și la persoanele cu alimentație bogată în grăsimi și glucide. Cu toate acestea din 1 000 bolnavi cu litiază biliară, 56% au prezentat o greutate normală sau subnormală (65).

Patogenia litiazei biliare

Patogenia litiazei biliare diferă profund în calculoza colesterolică și cea pigmentară.

Litogeneza colesterolică

În organism colesterolul se află sub două forme: neschimbabilă și schimbabilă, de variațiile ultimei

forme depinzînd concentrația colesterolului biliar. Colesterolul schimbabil este alcătuit din două *pool*-uri:

a) *pool*-ul lent miscibil (630 mg/kg corp), care corespunde colesterolului tisular;

b) *pool*-ul rapid miscibil (370 mg/kg corp), care corespunde colesterolului din plasmă, eritrocite, ficat, bilă și intestin. Acest ultim *pool* participă la metabolismul activ al colesterolului, deoarece prin intermediul lui se fac intrările și ieșirile colesterolului din organism. În mod normal intrările egalizează ieșirile, adică 18 mg/kg corp/24 ore. Cea mai mare parte a colesterolului care intră în organism provine din sinteza endogenă (15 mg/kg corp/24 ore) și numai o proporție nesemnificativă din aport alimentar (3 mg/kg corp/24 ore) (35). Pierderile de colesterol se fac prin excreție fecală (3/5) și prin conversiune în acizi biliari la nivelul hepatocitului (33) (fig. 114).

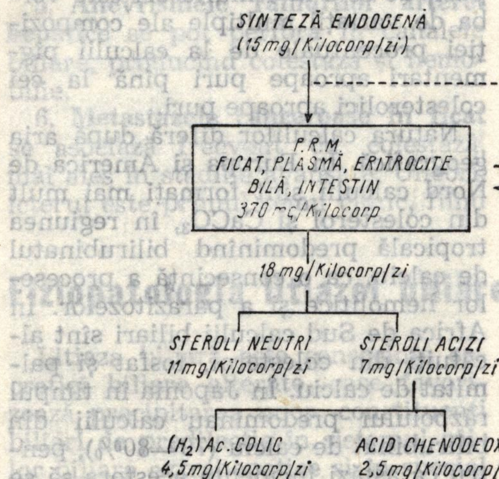


Fig. 114 — **Schema metabolizării colesterolului**

Obezitatea se caracterizează prin creșterea ambelor *pool*-uri ale colesterolului schimbabil, prin exacerbarea sintezei endogene a colesterolului, precum și prin creșterea pierderilor sub formă de steroli (33).

Dietele drastice de slăbire favorizează litogeneza, deoarece, fiind sărace în grăsime și glucide, mobilizează grăsimile de depozit, mărind concentrația colesterolului biliar.

Variațiile colesterolemiei nu modifică în mod corespunzător concentrația colesterolului biliar, explicînd constatarea că hipercolesterolemia familială nu se însoțește de formarea de calculi biliari. Cu toate acestea alimentația hipercalorică, bogată în acizi grași saturați, reprezintă un factor favorizant al litogenezei biliare (3, 7). Maimuțele hrănite cu o dietă semipurificată, care conține unt și colesterol, elaborează o bilă bogată în colesterol. La aceste maimuțe litiaza biliară este mult mai frecventă decît la loturile hrănite cu o dietă semipurificată fără colesterol, sau cu dietă obișnuită (68). La maimuțele hrănite cu colesterol se observă scăderea *pool*-ului acizilor biliari, a concentrației acidului deoxicolic și creșterea raportului acid taurocolic/acid taurochenodeoxicolic.

La om, printre condițiile favorizante ale litogenezei biliare, se menționează afecțiunile extrabiliare, printre care: pancreatita cronică, ci-

roza hepatică, diabetul zaharat și intervențiile chirurgicale pentru ulcer gastroduodenal, precum și administrarea unor medicamente. Litiaza biliară se asociază frecvent cu pancreatita cronică, explicația acestei asocieri fiind atribuită unei origini comune a celor două afecțiuni: refluxul sucului duodenal în canalele biliare și pancreatice (13). Frecvența litiazei biliare la cirotici este de 4,7—38% (13, 64), factorii favorizanți ai litiazei fiind: alterarea biligenezei, scăderea *pool*-ului acizilor biliari, excesul de estrogeni neinactivați, staza veziculară, pancreatita cronică de însoțire și, mai ales, hemoliza cronică secundară hipersplenismului, în ciroza hepatică predominînd calculii de bilirubinat de calciu (80%). În diabetul zaharat litiaza biliară este observată în 25% din cazuri, fiind favorizată de staza veziculară, consecință a neuropatiei viscerale, de pancreatita cronică de însoțire, de dieta hiperlipidică, de scăderea brutală în greutate. La acestea adăugăm asocierea frecventă dintre diabetul zaharat și hiperlipoproteinemiile tip IV, precum și acțiunea stimulantă a insulinei asupra hidroximetilglutaril-CoA-reductazei, enzima cheie în sinteza colesterolului. Apariția litiazei biliare după rezecția gastrică tip Billroth II este explicată prin scoaterea duodenului din circuitul alimentar. Mucoasa duodenală, fiind lipsită de acțiunea stimulantă a secreției gastrice, elaborează în cantități insuficiente hormonii incriminați în controlul contracției veziculare și a deschiderii sfincterului Oddi (colecistokinină-pancreozimină, secretină). Incidența litiazei biliare ar fi mai mare după vagotomie (30%), datorită secționării fibrelor vagale hepatice, care stimulează colereza și concentrația în acizi biliari a bilei. Frecvența litiazei biliare după intervenții chirurgicale pentru ulcer gastroduodenal nu pare a se modifica semnificativ.

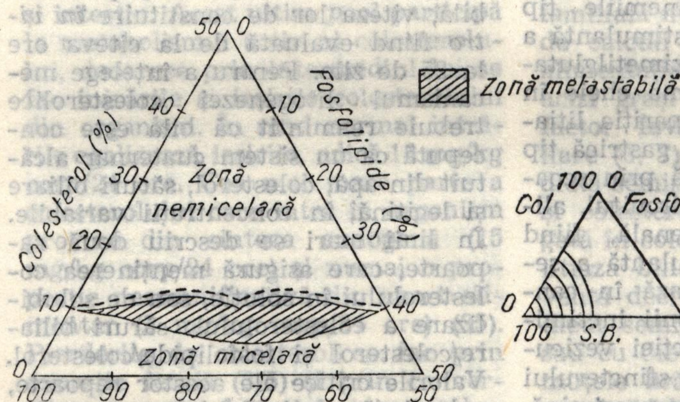
O altă condiție favorizantă a litogenezei biliare este constipația prin staza intestinală. Prelungirea contactului dintre acizii biliari și flora intestinală antrenează elaborarea în exces de acid deoxicolic și, în mod secundar, prin mecanism de *feed-back,* scăderea concentrației acidului chenodeoxicolic. Administrarea prînzurilor alimentare, prin accelerarea tranzitului intestinal are efect invers, de scădere a acidului deoxicolic și scăderea acidului chenodeoxicolic. Metronidazolul, prin reducerea florei intestinale, mărește concentrația acidului chenodeoxicolic, iar administrarea prelungită de clofibrat favorizează litogeneza biliară, deși clofibratul are reputația că diminuează sinteza hepatocitară de colesterol și acizi grași (16). Acțiunea litogenetică a acestui drog este explicată prin mobilizarea colesterolului tisular la ficat, mărind astfel concentrația colesterolului în bilă.

Calculii se formează repede în bilă, viteza lor de constituire *in vitro* fiind evaluată de la cîteva ore la 25 de zile. Pentru a înțelege mecanismul litogenezei colesterolice trebuie reamintit că bila este concepută ca un sistem cuaternar alcătuit din apă, colesterol, săruri biliare și lecitină, în concentrații variabile. În linii mari se descriu două rapoarte, care asigură menținerea colesterolului în soluție, sau de solubilizare a colesterolului: săruri biliare/colesterol și fosfolipide/colesterol. Valorile critice ale acestor rapoarte, sub al căror nivel începe precipitarea colesterolului, sînt de 10 pentru primul și de 3 pentru al doilea (58).

Colesterolul, sărurile biliare și lecitina sînt lipide amfipatice, care în soluție se orientează la interfața dintre apă-ulei sau apă-aer, dar numai sărurile biliare sînt hidrosolu-

bile şi posedă astfel calitatea de detergenţi. Colesterolul este un lipid polar insolubil, alcătuit dintr-un nucleu steroidic intens hidrofil, prevăzut cu o singură grupare hidrofilă în poziţia 3. În mediul apos colesterolul formează un strat monomolecular stabil la nivelul interfazei apă-aer. Solubilizarea sa în bilă este asigurată prin formarea unor micelii mixte de colesterol, săruri biliare şi lecitină.

Lecitina este un fosfolipid polar insolubil, care de asemenea în soluţie se dispune într-un strat monomolecular, stabil la interfaza apă-aer. În mediu apos, apa intră în molecula de lecitină, determinînd formarea unui cristal lichid lamelar. Moleculele se umflă cu apă şi se grupează în lanţuri bilamelare, realizînd figuri mielinice vizibile la microscopia electronică, fenomen cunoscut sub numele de leiotropism monomorfic. Cristalul lichid de lecitină poate să incorporeze un anumit număr de molecule de colesterol şi astfel să le solubilizeze.



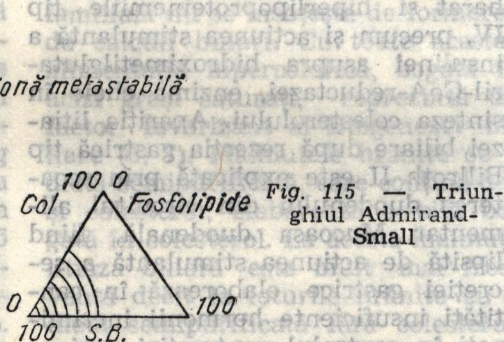


Fig. 115 — Triunghiul Admirand-Small

Sărurile biliare sînt lipide polare solubile. Comportamentul lor în soluţie apoasă depinde de concentraţie şi temperatură: în concentraţie slabă formează o soluţie ideală, iar în concentraţie mare, dacă temperatura este joasă, formează o suspensie cristalină şi, dacă temperatura este mai mare, realizează un sistem micelar. S-a stabilit o diagramă triunghiulară între concentraţia în soluţie a celor trei molecule amfipatice descrise, cunoscută sub numele de triunghiul Admirand şi Small (1). S-a demonstrat că pentru o concentraţie a bilei în substanţe solide de 5—20%, orice sistem caracterizat printr-un punct situat în interiorul unei anumite zone a diagramei reprezintă o soluţie micelară, în care colesterolul este în întregime solubilizat, aceasta fiind definită drept zona micelară a triunghiului. Orice sistem caracterizat printr-un punct situat în afara acestei zone corespunde unei soluţii tulburi, în care colesterolul nu se găseşte numai în formă micelară, ci şi sub formă cristalină sau lichid-cristalină, suprafaţa corespunzătoare acestor sisteme fiind denumită zona nemicelară a triunghiului. Între cele două zone există o zonă intermediară, denumită zona metastabilă-labilă, în care soluţiile, deşi sînt limpezi, conţin micelii suprasaturate în colesterol, care eliberează colesterolul sub formă cristalină sau lichid-cristalină (1, 36) (fig. 115).

Bila devine litogenă, fie cînd conţine în exces substanţe proprii organismului, în special colesterol, sau

substanțe străine, fie cînd are un deficit în substanțe solubilizante (13). Este ușor de înțeles că ori de cîte ori vor scădea concentrațiile sărurilor biliare și/sau ale lecitinelor în bilă, va crește concentrația colesterolului cu peste 10—15% și se vor creea condiții favorizante precipitării colesterolului. Scăderea sărurilor biliare este de cele mai multe ori consecința reducerii *pool*-ului acizilor biliare, care poate fi datorată intervenției a două mecanisme:

a) incapacitatea ficatului de a crește sinteza acizilor biliari în condițiile diminuării reabsorbției acestora;

b) sinteza hepatică deficitară a acizilor biliari din cauza deficitului de colesterol-7-α-hidroxilază (normal concentrația acestei enzime în ficat este de 9±2 moli/mg de proteină).

Acizii biliari primari, reprezentați de către acidul cholic și acidul chenodeoxicolic, sînt sintetizați la nivelul hepatocitului din colesterol prin intervenția unei enzime colesterol-7-α-hidroxilaza a cărei concentrație este scăzută în litiaza biliară. Conjugarea lor cu glicină sau taurină (la om predomină glicinoconjugații din cauza aportului insuficient de taurină prin alimentație) se face tot la nivelul hepatocitului și sub această formă sînt eliminați în bilă, se acumulează și sînt concentrați în vezicula biliară. Sărurile biliare, ajunse în intestin, participă la digestia și absorbția grăsimilor, prin mecanismul formării miceliilor mixte, apoi sînt absorbite în cea mai mare parte (95—98%) la nivelul ultimei anse ileale, unde există receptori specifici pentru sărurile biliare. Absorbția sărurilor biliare la acest nivel este un proces activ energodependent. Numai o mică parte din sărurile biliare se absorb în mod pasiv la nivelul jejunului. Dintre sărurile biliare primare 75% sînt absorbite ca atare, restul sînt deconjugate, sub acțiunea florei bacteriene intestinale, eliberînd glicina și taurina, care se absorb separat de acizii biliari. Flora microbiană intestinală își continuă acțiunea asupra acizilor biliari neabsorbiți, dehidroxilîndu-i și transformîndu-i în acizi biliari secundari: acidul deoxicolic, absorbit ulterior în proporție de 1/3—1/4 (restul este excretat în fecale) și acidul litocolic, insolubil, care este absorbit în proporție de 25% (41). După absorbție acizii biliari sînt legați de albumină și retransportați pe cale portală la ficat.

Ciclul enterohepatic al acizilor biliari se repetă de 6—10 ori pe zi, ficatul excretînd astfel 25—30 g acizi biliari în 24 ore, în condițiile unui *pool* de acizi biliari de numai 3—5 g. Această situație este posibilă numai în cadrul regimului strict de economii pe care organismul îl aplică acizilor biliari, prin intermediul ciclului enterohepatic. Prin fecale se pierd zilnic 200—600 mg acizi biliari, ficatul fiind capabil să înlocuiască în fiecare zi 600 mg. Ori de cîte ori se rupe echilibrul dintre pierderi — ciclul enterohepatic — sinteza hepatică (mecanism de *feed-back*), *pool*-ul acizilor biliari se reduce, amenințînd raporturile de solubilizare a colesterolului în bilă.

În litiaza biliară *pool*-ul acizilor biliari este redus la 46—57% din valoarea sa normală. Populațiile indiene din S.U.A., la care litiaza biliară este deosebit de frecventă, au un *pool* de acizi biliari de numai 1,1 g la femei și 1,6 g la bărbați, producția zilnică de acizi biliari fiind mai mică decît la populațiile din Europa și America de Nord (320 mg) (70). Reducerea *pool*-ului de acizi biliari se datorează incapacității hepatocitului de a sintetiza cantitatea de acizi biliari necesară pentru compensarea pierderilor. În-

treruperea ciclului enterohepatic, fie prin șuntarea bilei (stenoză coledociană, fistulă biliară), fie prin malabsorbție (boala Crohn, sindrom Zollinger-Ellison, inflamație sau rezecție ileală, enteropatie glutenică, disfuncții ileale, a-β-lipoproteinemie, a-γ-globulinemie, limfoame intestinale, boala Whipple, iradiere, amiloidoză, arterită mezenterică, tratamente cu neomicină, fenolftaleină etc.), duce la pierderea sărurilor biliare și în consecință la reducerea *pool*-ului de acizi biliari.

În litiaza biliară colesterolică, bila hepatică este saturată în colesterol în proporție de 60%, expunînd la precipitare. Sinteza hepatică a colesterolului din acetil-CoA este guvernată prin efectul de *feedback* al colesterolului alimentar și este modulată de nivelul acizilor biliari. Sediul principal al controlului este conversiunea β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG) în mevalonat, sub acțiunea enzimei HMG-CoA-reductaza. În litiaza biliară colesterolică activitatea acestei enzime este crescută. Sinteza hepatică a colesterolului este stimulată de întreruperea ciclului enterohepatic al acizilor biliari, administrarea de colestiramină sau *by pass*-ul ileal.

În mecanismul litogenezei biliare multă vreme au fost incriminați ca factori favorizanți: staza biliară, infecția, alcalinizarea bilei și perturbările coloidale. Staza favorizează creșterea calculilor, în absența ei micelii1e precipitate putînd fi eliminate. Naunyn rezuma mecanismul formării calculilor la doi factori, staza și suprainfecția, iar Moyniham considera „calculul biliar drept un monument în memoria bacteriilor moarte". Infecțiile cu streptococ, Esch. coli, actinomyces însoțesc litiaza biliară în proporție de 10—66% din cazuri, fiind mai degrabă consecința litiazei și nu cauza acesteia. Acești germeni pot interfera cu procesul litogenetic prin deconjugarea sărurilor biliare, care precipită la un pH mai mic de 6,5 și prin hidroliza glucuronidbilirubinei în bilirubină liberă, care de asemenea precipită în mediu biliar, mecanism care stă la baza formării calculilor pigmentari. Alți germeni elaborează fosfolipaza A, enzimă cu acțiune hidrolizantă asupra lecitinelor și care se regăsește în cantități crescute în bila litiazicilor. Infecția mai acționează asupra peretelui vezicular favorizînd descuamarea, iar epiteliile descuamate formează material pentru nuclearea calculilor. De asemenea peretele vezicular inflamat mărește gradul de resorbție a sărurilor biliare, înclinînd astfel balanța în direcția precipitării colesterolului. Dintre celelalte infecții, febra tifoidă a avut o reputație nemeritată ca agent etiologic al litiazei biliare, întrucît bacilul tific a fost descoperit numai întîmplător în veziculele litiazice, iar colecistita este o complicație puțin frecventă a febrei tifoide.

Perturbările în starea coloidală a bilei, datorate creșterii conținutului acesteia în mucoproteine și formarea microprecipitatelor, au fost de asemenea incriminate a participa la producerea calculozei biliare colesterolice. Rolul litogenetic al glicoproteinelor este încă nelămurit, deși s-a arătat că cei mai mulți calculi conțin glicoproteine și că la litiazici concentrația biliară a acestor constituenți este crescută. Această modificare ar avea ca urmare creșterea viscozității bilei, care favorizează retenția de microsferoliți în colecist și formarea de calculi. Dar glicoproteinele ar mai putea să favorizeze litogeneza și prin legarea cristalelor, favorizînd formarea reticulului necesar pentru depunerea de cristale și sechestrarea de săruri biliare, dimi-

nuînd astfel disponibilitatea lor pentru formarea de micelii.

Formarea calculilor este un proces complex, încă incomplet cunoscut, care se desfăşoară în trei etape:

1. *Perturbarea secreţiei biliare.* Bila anormală este elaborată de către hepatocit, anomalia constînd în disproporţia dintre colesterol, pe de o parte, şi sărurile biliare şi lecitină, pe de altă parte. Bila suprasaturată în colesterol este litogenă, pentru că se separă în două faze: lichidă şi solidă, în faza solidă colesterolul devenind precipitabil. S-a menţionat că rolul esenţial în elaborarea bilei anormale îl deţine hepatocitul, bila elaborată de acesta putînd fi ulterior puţin modificată în tranzitul ei prin arborele biliar. Sărăcirea *pool*-ului de acizi biliari sub 60% din valoarea normală creează condiţii litogenetice, la fel ca şi deconjugarea sărurilor biliare sub acţiunea agenţilor infecţioşi deoarece sărurile biliare deconjugate sînt incapabile să formeze micelii şi, nefiind ionizate la pH-ul bilei, manifestă o marcată tendinţă la precipitare. Sărurile biliare libere intră în competiţie cu colesterolul pentru a fi solubilizate la nivelul cristalului lichid de lecitină, scoţînd astfel colesterolul din micelii şi agravînd circumstanţele precipitante.

2. *Nuclearea microcristalelor.* Pentru ca precipitatul de microscristale să ducă la formarea calculului este necesară intervenţia unor agenţi nucleanţi: pigmenţi biliari, proteine, bacterii, mucus, malformaţii ale veziculei biliare.

3. *Creşterea calculilor.* Calculii biliari odată formaţi nu rămîn ca atare, nu sînt statici. Ei sînt rezultatul dezechilibrului fizico-chimic al bilei, fiind în permanenţă în interrelaţie cu constituenţii acesteia. Dacă bila continuă să fie litogenă rămîn la acelaşi volum, sau pot chiar să descrească. Dimensiunile limitate ale veziculei biliare reduc volumul bilei, care vine în contact cu calculii, prin aceasta diminuînd posibilitatea de schimb între bilă şi calculi (fig. 116).

Dizolvarea calculilor colesterolici se bazează pe constatarea că ei se

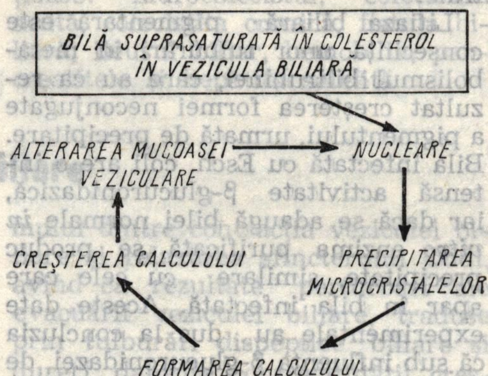


Fig. 116 — Creşterea calculilor (reprodusă după Davenport 1975)

dezagregă dacă sînt puşi în bilă (Naunyn, 1896). S-au propus numeroase substanţe pentru dizolvarea calculilor biliari printre care: lecitina, sterolii vegetali, gliceride cu lanţ mijlociu, fenobarbital etc., dar numai acidul chenodeoxicolic s-a dovedit activ, făcînd ca bila litogenă să devină nelitogenă.

Litogeneza pigmentară

Mai rar întîlnită decît cea colesterolică, litiaza pigmentară are etiopatogenie, manifestări clinice şi tratament diferite. Calculii de bilirubinat de calciu sînt bruni, fragili, neregulaţi şi cu suprafaţa de secţiune amorfă. Întîlniţi cu frecvenţă egală la bărbaţi şi femei, mai ales în jurul vîrstei de 50 de ani, calculii biliari pigmentari se formează frecvent nu numai în colecist (ca cei colesterolici), dar şi în căile biliare. Litiaza pigmentară este mai frecventă în ţările asiatice, comparativ cu S.U.A. şi ţările europene şi este asociată cu

anumite afecțiuni, în special cu anemiile hemolitice (siclemia, talasemia major, sferocitoza congenitală), eritroblastoza fatală gravă, ciroza alcoolică și recent a fost descrisă la purtătorii de proteze valvulare mitrale.

Litiaza biliară pigmentară este consecința unor tulburări în metabolismul bilirubinei, care au ca rezultat creșterea formei neconjugate a pigmentului, urmată de precipitare. Bila infectată cu Esch. coli are o intensă activitate β-glucuronidazică, iar dacă se adaugă bilei normale *in vitro* enzima purificată se produc precipitate, similare cu cele care apar în bila infectată. Aceste date experimentale au dus la concluzia că sub influența β-glucuronidazei, de origine probabil bacteriană, bilirubinglucuronidul biliar este deconjugat și bilirubina liberă (neconjugată) se combină cu calciul, formînd bilirubinatul de calciu. Excesul de bilirubină neconjugată formează complexe columnare care precipită, formînd calculi radioopaci. Frecvența crescută a litiazei pigmentare și a colangiohepatitei în țările asiatice, în special în Japonia, a fost atribuită infecției ascendente a căilor biliare consecutivă duodenitei, determinată de facilitarea creșterii germenilor în duoden din cauza hipo- sau a aclorhidriei foarte frecvente în aceste țări (44). Alteori aceste complicații apar ca urmare a stazei și infecției secundare a arborelui biliar, datorită prezenței intraluminale a unor paraziți (ascarizi).

Litiaza pigmentară survine însă, uneori, și în condițiile unei bile sterile, dar litogenice, din cauza unor cantități crescute de bilirubină neconjugată. În condiții fiziologice bila din vezicula biliară conține doar mici cantități de bilirubină neconjugată și nu există nici un semn de hidroliză detectabilă a bilirubinei conjugate. La bolnavii cu litiază pigmentară s-a sugerat că β-glucuronidaza produsă de epiteliul colecistului, sau secretată în bilă de către ficat, ar fi cauza hidrolizei bilirubinei conjugate, urmată de precipitarea pigmentului biliar. Alți autori au susținut că β-glucuronidaza, prezentă în mici cantități în bilă, acționează din cauza scăderii unui inhibitor normal prezent în bilă (glucaro-1.4-lactona), dovadă fiind faptul că administrarea orală de acid glucaric inhibează activitatea enzimei. Odată precipitat bilirubinatul de calciu sub formă de cristale, în continuare are loc agregarea și concrețiunea, formîndu-se calculul pigmentar (7).

Litogeneza calcică

Calculii constituiți din carbonat de calciu sînt formați din grăunțe fine (nisipul biliar), foarte dense și deci radioopace. Acești calculi apar numai în veziculele biliare „excluse", lipsite de comunicare cu canalele biliare mari, în care se găsește „bilă albă", ca urmare a hipersecreției de carbonat de calciu de către peretele colecistului. Excesul de calciu și modificările de pH favorizează precipitarea substanțelor aflate în stare de sol în bilă și formarea calculilor calcici.

Litogeneza mixtă

Calculii micști, de fapt cei mai frecvent întîlniți, sînt numeroși, fațetați, poliedrici, de dimensiuni variate și neomogeni, nucleul lor friabil, radiar sau stelat, cafeniu, fiind înconjurat de straturi concentrice și alternante de colesterol și bilirubinat de calciu. Inflamația septică, consecutivă stazei biliare prin obstrucția canalului cistic, însoțește frecvent calculii micști. Patogenia calculozei

mixte constă în asocierea mecanismelor care produc precipitarea colesterolului cu infecția, de aceea litiazei colesterolice inițiale i se adaugă un strat de bilirubinat de calciu și, dacă infecția a fost doar tranzitorie, se va depune un nou strat de colesterol și așa mai departe.

Prezența calculilor în căile biliare, mai ales în calea biliară principală, împiedică fluxul biliar. Prin acțiunea lor iritantă declanșează dezordini motorii la distanță de ordin distonic, dissinergic și diskinetic. Complicațiile cele mai frecvente ale litiazei biliare sînt cele mecanice și infecțioase: hidrocolecistul, colecistita acută, colecistita cronică, fistula biliară, ileusul biliar, hemobilia, pancreatitele și hepatita satelită.

Fiziopatologia diskineziilor biliare

Diskineziile biliare sînt sindroame biliare organo-funcționale, caracterizate prin perturbări motorii și secretorii ale căilor biliare, care nu au un substrat anatomic local evident și care recunosc în etiologia lor cauze variate de ordin general, local sau visceral. Leziuni minime localizate la nivelul „punctelor nodale" ale căilor biliare (col vezicular, cistic, hepatic comun, coledoc terminal, sfincter Oddi, sfincter Kappandji) antrenează perturbări importante înapoia lor (12). De cele mai multe ori obstacolul este situat la nivelul celor două strîmtori fiziologice ale căilor biliare: colul vezicular și sfincterul Oddi, producîndu-se hipertonie combinată cu hipersistolie. Se realizează perturbări de ordin diskinetic, distonic și dissinergic.

Conceptul asupra diskineziilor biliare este variabil interpretat în diverse regiuni ale globului, aceste afecțiuni fiind privite cu interes în Europa, în special în Franța, în țara noastră și în America de Sud și fiind minimalizate în S.U.A. și Anglia. În practica de policlinică ele sînt o realitate, predominînd la sexul feminin (79,47%) și la decada de vîrstă 41—50 ani (12, 13).

Primele descrieri ale diskineziilor biliare se datorează lui Wesphal (1922), care le atribuia asincronismului dintre contracția veziculei biliare și relaxarea sfincterului Oddi, avînd ca rezultate perturbări ale evacuării veziculei biliare, traduse prin tulburări dispeptice biliare și dureri, datorite contractilității crescute sau distensiei veziculei biliare. În concepția lui Wesphal mecanismul patogenetic rezidă într-o disfuncție a sistemului nervos vegetativ. Noi (12) am demonstrat rolul reflexelor scurte prin acțiune iritantă exercitată de leziuni minime inflamatorii sau fibroase, localizate la nivelul zonelor reflexogene ale căilor biliare extrahepatice. Reflexele viscerale declanșate de afecțiuni ale organelor de vecinătate (ulcer gastro-duodenal, duodenite, afecțiuni ginecologice) produc perturbări motorii și secretorii ale căilor biliare. Am demonstrat și rolul dezordinilor endocrine în producerea diskineziilor biliare: hiperfoliculinie, tetanie, distiroidii, menopauză.

În mecanismul patogenetic, pe lîngă factorii menționați, mai sînt incriminate perturbări în acțiunea colecistokininei și a anticolecistokininei. Din acest punct de vedere sînt descrise 5 tipuri de diskinezii biliare:

— tipul I, caracterizat prin hiposecreție de colecistokinină (hipotonie veziculară);

— tipul II datorat reducerii anticolecistokininei (hiperevacuare veziculară);

— tipul III provocat de predominanța anticolecistokininei (colecistatonie);

— tipul IV consecință a excesului de colecistokinină (hipertonie biliară);

— tipul V caracterizat prin exces de colecistokinină și scăderea anticolecistolininei observat numai în pancreatitele acute (12).

Fiziopatologia inflamațiilor biliare

Procesele inflamatorii pot fi localizate numai la nivelul veziculei biliare — colecistite —, sau să intereseze arborele biliar în întregime, inclusiv căile biliare intrahepatice — angiocolecistite. Colecistitele se diferențiază în funcție de evoluția lor în acute și cronice.

Colecistita acută

Colecistita acută este o stare inflamatorie acută a veziculei biliare, consecutivă obstrucției colului vezicular, instalată de cele mai multe ori pe un colecist alterat prin inflamație cronică și care se manifestă clinic prin colică biliară și sindrom toxico-septic.

Inflamațiile acute se dezvoltă înapoia unui obstacol al colului vezicular, reprezentat în 90—95% din cazuri de un calcul inclavat în col sau în cistic. În puținele cazuri în care nu se descoperă calculul, se bănuiește că acesta a fost evacuat în coledoc sau în tubul digestiv. Alte cauze de obstrucție, în afara litiazei, ar putea fi reprezentate de: torsiunea sau angulația colului vezical, malformații ale cisticului, anomalii vasculare, fibroză pericistică și periduodenală, ulcer duodenal penetrant, adenopatii, cancer, polipi intrinseci, îngroșarea bilei.

În evoluția colecistitei acute se diferențiază o primă etapă aseptică (chimică sau ischemică), de luptă împotriva obstacolului și o a doua etapă inflamatorie propriu-zisă. În prima etapă evacuarea bilei este împiedicată, aceasta acumulîndu-se într-o veziculă sub tensiune. Distensia progresivă comprimă vasele și limfaticele parietale, mai ales pe cele din regiunea infundibulocistică, realizînd o stare de ischemie prin reducerea debitului sanguin, care expune la necroză și perforație. Starea de ischemie poate fi favorizată de leziuni aterosclerotice ale arterei cistice, care uneori este trombozată, precum și de poliarterita nodoasă. Hipertonia veziculară cu stază se însoțește de modificări parietale de natură chimică, prin impregnarea mucoasei cu săruri biliare și prin refluxul enzimelor pancreatice.

Leziunile descrise antrenează modificări trofice ale peretelui vezicular, favorizînd suprainfecția cu germeni care se găsesc din abundență în această regiune. Culturile din bilă și din peretele vezicular sînt pozitive în 3/4 din cazuri. Infecția nu este, deci, un fenomen primar și nici obligatoriu în dezvoltarea colecistitei acute, fenomenul primar și obligatoriu fiind obstrucția colului veziculei biliare. Dar colecistitele acute pot însoți și septicemiile masive cu Esch. coli, cu bacilul Aerogenes capsulatus, cu Klebsiella și, mai rar, cu Salmonella Cranienburg, bacilul Friedländer și bacilul paracoli.

Germenii care se localizează primitiv vezicular sînt bacilul Eberth, pneumococul și colibacilul. Germenii anaerobi răspund de colecistitele emfizematoase. Dintre germeni mai puțin obișnuiți se menționează brucella și bacilul Koch în cazul tuberculozei miliare. S-au mai descris sporadic colecistite datorate infestărilor parazitare (echinococoză, lambliază, bilharzioză).

Propagarea infecției la colecist se face cel mai adesea pe cale hematogenă (descendentă), germenii intestinali sau, mai rar, proveniți de la un focar de infecție, fiind eliminați prin bilă, infectează vezicula biliară. Calea limfatică este de asemenea posibilă, germenii ajungînd prin limfă la căile biliare. Calea intestinală (ascendentă) este mai rară, deoarece duodenul în condiții obișnuite conține doar un număr redus de germeni saprofiți. Această cale este incriminată în special atunci cînd există fistule bilio-digestive.

Colecistita acută survenită după intervenții chirurgicale, concomitent cu reluarea alimentației după perioade variabile de post, este explicată prin staza veziculară produsă de post, repaus, anestezie, narcotice, anticolinergice în exces, deshidratare, febră, durere, anxietate. Aceiași factori ar interveni în dezvoltarea colecistitei acute la copil, la care coincide de obicei cu stări acute febrile. În colecistita acută postoperatorie și în cea a copilului, prezența calculilor este puțin frecventă, subliniind valoarea circumstanțelor patogenice menționate.

Colecistita acută alergică se instalează consecutiv administrării de seruri imune, a șocului proteic etc. și se manifestă similar unei colecistite catarale. Un semn important pentru diagnosticul etiologic este creșterea marcată a eozinofilelor în sînge (colecistita cu eozinofile).

Colecistita acută se manifestă clinic prin dureri epigastrice violente, a căror intensitate atinge repede apogeul, pentru ca apoi să evolueze în platou. Pe măsură ce vezicula biliară se destinde prin acumularea bilei înapoie obstacolului, sediul maxim al durerii devine hipocondrul drept cu iradiere subcapsulară. Dacă criza începe în timpul somnului, bolnavul ignoră sediul epigastric al durerii, reclamînd-o direct în hipocondrul drept. Apariția vărsăturilor exprimă de obicei mobilizarea calculului în cistic sau coledoc. Distensia coledocului se însoțește de iradierea durerii în spate și de vărsături incoercibile, acestea din urmă putînd să aibă valoare indicatoare și pentru asocierea unei pancreatite acute. Fenomenele inflamatorii (febră, hiperleucocitoză etc.) apar după cîteva ore de evoluție. Colecistita acută poate să progreseze spre empiem, gangrenă, perforație, fistulizare, abces și se poate complica cu colangită, pileflebită, pancreatită, hemoperitoneu etc.

Colecistitele cronice

Colecistitele cronice nelitiazice înglobează suferințe biliare cu caracter cronic, exprimate pe plan clinic prin sindrom colecistopat, cu evoluție lungă și torpidă întreruptă de episoade acute, cu substrat anatomopatologic de infecție cronică (13). Prin această definiție se exclud, deci, colecistitele cronice care se instalează consecutiv colelitiazei și au originea sau succed colecistitei acute. Colecistita este o entitate gnosologică insuficient conturată de care s-a abuzat, înglobîndu-se aici toate suferințele biliare nelitiazice, precum și suferințele extrabiliare, cărora la un

examen superficial nu li se dovedea originea.

Conceptul de colecistită cronică apare definit pe plan clinic prin prezența atacurilor de colecistită acută și absența calculilor, iar pe plan anatomic prin îngroșarea peretelui vezicular, în special a muscularei mucoasei, și prin dezvoltarea infiltratului inflamator cronic.

Din punct de vedere etiopatogenic colecistita cronică ar fi cel mai ușor de conceput ca o cronicizare a colecistitei acute. Episodul acut nu apare însă totdeauna în antecedentele acestor bolnavi, iar factorul infecțios nu poate fi dovedit decît în 53% din cazuri. În absența factorului infecțios au fost incriminați factorii chimici, în special concentrația anormală a sărurilor biliare și refluxul enzimelor pancreatice activate în căile biliare, factorul alergic, factorul vascular (tromboze locale, microembolii etc.), factorul alimentar (abuzul de mîncăruri cu rîntaș) (48), factori hormonali (hiperestrogenia, graviditatea etc.). Majoritatea cazurilor de colecistită cronică sînt explicate de atacurile de colecistită acută, datorate obstrucției nelitiazice a colului veziculei. În obstrucția litiazică a coledocului, colecistita cronică este prezentă în 80% din cazuri.

Manifestările clinice ale colecistitelor cronice sînt caracterizate în special prin exacerbări acute ale procesului inflamator, care nu pot fi diferențiate de colecistita acută. Între aceste crize acute, bolnavul acuză dureri, de intensitate variabilă, de la o simplă jenă în hipocondrul drept pînă la colici biliare, tulburări dispeptice, care nu diferă de alte dispepsii funcționale și de cele mai multe ori nu au nici o legătură cu colecistopatia și, în sfîrșit, numeroase tulburări generale complexe și nespecifice.

Colecistozele

Colecistozele, descrise de către Juhans și Arianoff și adesea confundate cu colecistitele cronice, inglobează leziuni colecistice cu caracter degenerativ și proliferativ avînd o patogenie complexă. Cei mai mulți autori admit că sub denumirea de colecistoze pot fi inglobate numai două afecțiuni colecistice, degenerative și proliferative, și anume colesteroloza și diverticuloza intramurală, acestea corespunzînd formelor tezaurismatică și hiperplazică (48).

Colesteroloza

este caracterizată prin infiltrarea cu colesterol a peretelui colecistic. Mucoasa colecistului îngroșată, uneori cu structuri polipoide, prezintă granule mici, galbene, care atunci cînd procesul este difuz conferă mucoasei un aspect caracteristic de fragă („vezicula fragă"), iar în formele localizate se găsesc una sau mai multe formațiuni polipoide („polipii colesterolici"). În submucoasă și corion există infiltrate histiocitare, în citoplasma cărora se găsesc esteri ai colesterolului. Colul și infundibulul vezicii, precum și canalul cistic, pe lîngă leziunile de lipoidoză, prezintă hiperplazia glandelor, cu mucoasa uneori de aspect adenomatos. Colesteroloza este mai frecventă la femei, dar a fost observată și la bărbați cu tulburări importante ale metabolismului lipidic. Patogenia colesterolozei nu este cunoscută, s-a sugerat o tulburare a mecanismului de secreție a colesterolului, care s-ar reabsorbi mai rapid decît este secretat, dar mai probabilă apare ipoteza unor tulburări endocrino-metabolice. Manifestările clinice sînt cele ale unei colecistite cronice, examenul radiologic permițînd adeseori stabilirea diagnosticului corect.

Diverticuloza intramurală

Diverticuloza intramurală a fost denumită incorect și adenomiomatoză, deoarece în forma difuză este caracterizată prin invaginări diverticulare ale mucoasei colecistului, care pătrund în grosimea stratului muscular, ajungînd uneori pînă sub seroasă (sinusurile Rokitansky-Aschoff). În formele localizate diverticulul dilatat este înconjurat de fascicule de mușchi hipertrofiat și formează un nodul solitar pe fundul colecistului. Manifestările clinice nespecifice, seamănă cu cele ale colecistitelor cronice, iar diagnosticul de cele mai multe ori se pune după extirparea colecistului.

Bibliografie selectivă

1. ADMIRAND W. H., SMALL S. M. — J. clin. Invest., 1968, 47, 1 043—1 052.
2. BALABAUND C., GUMUCIO J. J. și colab., — *Gastroent. clin. Biol.*, 1977, 1, 705.
3. BELL G. D. și colab. — *Gut*, 1975, 16, 359—364.
4. BIAVA C. — *Lab. Invest.*, 1964, 13, 840—864.
5. BJORKHEIM I., DANIELSSON H. — *Mol. cell. Biochem.*, 1974, 4, 79—95.
6. BOLT R. J. — Pathophysiology of Gallbladder Disease. In: „Pathologic Physiology" (sub red. *Sodeman W.* și *Sodeman Th.*), ed. a VI-a. W. B. Saunders Comp. Philadelphia—Londra—Toronto, 1979, 915—927.
7. BONYAPISIT S. T., TROTMAN B. W., OSTROW J. D. — *Gastroenterology*, 1978, 74, 70.
8. BOURGES M., SMALL D. M., DERVICHRAN D. G. — *Biochim. Biophys. Acta (Amst.)*, 1967, 144, 189—201.
9. BRAUER R. W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, 169, 1 462.
10. BUCUR GH. — Patologia clinică a veziculei și căilor biliare, ed. a III-a, Edit. medicală, București, 1977.
11. BULIGESCU L. *Med. internă (Buc.)*, 1959, 11, 1 731—1 738.
12. BULIGESCU L. — Contribuții la studiul diskineziilor biliare, Lucrare de disertație pentru obținerea titlului științific de candidat în științe medicale, I.M.F. București, 1956.
13. BULIGESCU L. — Bolile ficatului, căilor biliare și ale pancreasului, (Edit. medicală, București, 1981.
14. CATZ C., YOFFE S. J. — *Pediatr. Res.*, 1968, 2, 361—370.
15. COOK D. L., LAWLER C. A. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 62.
16. CORONAY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP — *New Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1 185—1 190.
17. DIMITRIU C. C., BRUCKNER I., BULIGESCU L. — *Med. internă*, (București), 1959, 11, 311.
18. DUVE (DE) C. — *J. cell. Biol.*, 1971, 50, 20D—50D.
19. DYCK W. P., JANOWITZ H. D. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 400—404.
20. ERLINGER G. — Physiology of the Glov. In: „Progress in Liver Diseases" (sub red. *Popper H.*, *Schaffner F.*), vol. IV, Grune & Stratton, New York—Londra, 1972, p. 63—82.
21. ERLINGER S., DHUMEAUX D. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 416—422.
22. ERLINGER S., PRECISIG R. — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1969, 14, 171—121.
23. FAWCETT D. W. — *J. nat. Cancer Inst.*, 1955, 15, 1 475.
24. FLEISCHER B., FLEISCHER S., OZAWA H. — *J. cell Biol.*, 1969, 43, 59—79.
25. FRENSTER J. H. — *Nature (London)*, 1965, 205, 1 341—1 342.
26. GODART J. — Traité pratique de pathologie digestive, vol. III, Paris, 1966, p. 307.
27. GOLDFISCHER S., ESSNER E., NOVIKOFF A. B. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1964, 12, 72—95.
28. GOLDFISCHER S., NOVIKOFF A. B., ALBALA A., BIEMPOCA L. — *J. cell Biol.*, 1970, 44, 513—530.
29. HAMILTON R. L., REGAN D. M., GRAY M. E. — *Lab. Invest.*, 1967, 16, 305—319.
30. HARDISON G. M., NORMAN J. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1968, 214, 758—763.
31. HART L. G., GUARINO A. M. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217. 46—52.
32. HAYZOOD C., HOCHER R. — *J. cell comp. Physiol.*, 1937, 10, 305.
33. HELLER F., HARVENGT C. — *Acta gastro-ent. belg.*, 1970, 40, 12, 392—404.
34. HOGEBOOM G. H., SCHNEIDER W. C., PALADE G. E. — *J. biol. Chem.*, 1948, 172, 619.

35. HO K. J., BISS K., TAYLOR B. — *Arch. Path.*, 1974, 97, 306—315.
36. HOLZBACH R. T., MARSH M. — *J. clin. Invest.*, 1973, *52*, 1 457—1 479.
37. JANES R. S., GEIST R. E., HALL A. D. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 64—68.
38. JONES R. S., RUDERMAN N. B. — *J. Lipid. Res.*, 1967, 8, 429—446.
39. KAMEDA H. — *Gastroenterology*, 1964, 46, 109—114.
40. KLAASEN C. D. — *J. Pharmacol., exp. Ther.*, 1969, 168, 218—223.
41. KOWALEWSKI K., TODOL E. F. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N. Y.*), 1971, *1*, 36, 482.
42. MACAROL V., MARRIS T. Q. şi colab. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1 714—1 723.
43. MAHLEY R. W., BERSOT T. P., LEQUIRE V. S. — *Science*, 1970, 168, 381—382.
44. MAKI T. — *Ann. Surg.*, 1966, 164, 90.
45. MORRIS T. Q., SARDI G. F., BRADLEY S. E. — *Fed. Proc.*, 1967, 26, 774 (*Abstr.*).
46. MUNRO A. J., JACKSON J., KORNER A. — *Biochem. J.*, 1964, 92, 289—299.
47. NEWMAN H. F., NORTHRUP J. D. — *Int. Abstr. Surg.*, 1959, 109, 1 012.
48. NIEDERLE B. V. — Surgery of the Biliary Tract. Editura *Martinus Nijhoff B. V.*, Medical Division, Haga, 1981.
49. OOMEN H. A. P. C. — The Liver Model in the Evaluation of the Liver Biopsies, Krips Repro Meppel, Amsterdam, 1974.
50. PAVEL I. — Icterele, Edit. medicală, Bucureşti, 1957.
51. POPPER H., JEFFERSON N. C. şi colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, 181, 435.
52. POPPER H., SCHAFFNER F. — *Human Path.*, 1970, 1, 1—24.
53. POTTER M. G. — *J. Amer. med. Ass.*, 1936, 106, 1 070—1 074.
54. PREISIG R., BUCHER H. şi colab. — *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1969, 14, 151—158.
55. RAPPAPORT A. M. — *Anat. Rec.*, 1958, 130, 673.
56. RANTUREAN J., RANTUREAN M., COSTE TH. — *Med. Chir.*, 1972, 1, 137—147.
57. ROBERTS R. J., PLAA G. L. — *Biochem. Pharmacol.*, 1967, 16, 827—835.
58. SARLES J. C., SARLES H. şi colab. — *Amer. J. Gastroent.*, 1975, 63, 147—154.
59. SCHERSTEN T. şi colab. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1971, 1, 242—247.
60. SCRATCHERD T. — Electrolyte Composition and Control of Biliary Secretion in the Cat and Rabbit. In: „The Biliary System (sub red. Taylor W.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965, p. 515—529.
61. SHAFFER E. A., SMALL D. M. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 824—840.
62. SIMON R. F. — *Gastroenterology*, 1972, 52, 342—345.
63. SKOU J. C. — *Physiol. Rev.*, 1965, 45, 596—617.
64. SOLOWAY R. D., TROTTMAN B. W. şi colab. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 1, 167—182.
65. SPIRO H. — Clinical Gastroenterology, Collier — MacMillan, Londra, 1970.
66. STEVENS B. J., ANDRE J. — The nuclear envelop. In: Handbook of Molecular Cytology (sub red. *Lima de Faria*), North-Holland Publ., Amsterdam—New York, 1969, p. 837—873.
67. TOSHIAKI OSUGA, OSCAR PORTMAN — *Gastroenterology*, 1972, 63, 122—133.
68. TRUMP F. B., DEES H. J. şi colab. — The Ultrastructure of the Human Liver Cell and its Common Patterns of Reaction to Injury. In: The liver by 34 Authors (sub red. *Gall A., Mostofi K. F.*), Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1973.
69. VEECH R. L., GUYNN R., VELOSO D. — *Biochem., J.*, 1972, 127, 387.
70. WEISBRODT N. W. — Bile Production, Secretion and Storage. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. *Johnson L. R.*), C. V. Mosby, Co., Saint Louis, 1977, 84—95.
71. WHEELER H. O. — Water and electrolytes in bile. in vol. Alimentary canal section. Handbook of Physiology (sub red. *Code C. F.* vol. V. Williams & Wilkins, Baltimore, 1968.

Importanţa bilei pentru digestie şi absorbţie

Rolul fiziologic al bilei în cadrul proceselor de digestie şi absorbţie a reieşit cu claritate prin studiul tulburărilor care apar ca urmare a unor afecţiuni ce împiedică ajungerea bilei în intestin (colestaza intrahepatică, obstrucţii sau compresiuni ale canalelor excretoare biliare extrahe-

patice). Cunoscute fiind rolurile bilei în procesele de digestie și absorbție intestinală, este de presupus că cele mai grave tulburări consecutive lipsei bilei din intestin se vor manifesta asupra lipidelor și vitaminelor liposolubile, fapt confirmat atît de cercetările experimentale cît și de cele clinice.

Cercetările lui Claude Bernard, pentru lămurirea rolului bilei și al sucului pancreatic în digestia lipidelor, au precizat că ligatura coledocului este urmată de o steatoree corespunzînd la 50% din ingesta. Studiile efectuate la om au demonstrat că în absența bilei din intestin hidroliza trigliceridelor se desfășoară normal, dar formarea miceliilor necesare, absorbția produșilor hidrolizei este profund alterată. Cu toate acestea malabsorbția lipidelor nu este totală. Cercetări efectuate la canceroși cu obstrucție totală a căilor biliare au precizat că digestia și absorbția lipidelor era compromisă doar în proporție de 20—55%, iar în icterele mecanice prelungite, ca și în cele prin colestază intrahepatică, malabsorbția lipidelor era mai mică de 50% din ingesta. (1). Steatoreea a mai fost observată și în ciroza biliară primitivă, în anumite ciroze alcoolice, în faza inițială a hepatitelor virale, în acest caz cel mai adesea steatoreea trecînd neobservată din cauza aportului alimentar redus datorită anorexiei și tulburărilor dispeptice (4). În aceste afecțiuni lipsa bilei din intestin nu este totală, dar cantitatea excretată este insuficientă pentru ca absorbția lipidelor să se facă normal (3). Obișnuit concentrația sărurilor biliare în lichidul jejunal este de 10 mM/l în faza micelară, iar concentrația micelară „critică" este de 4 mM/l (2). În afecțiunile hepatice fără steatoree concentrația intraluminală a sărurilor biliare a fost normală, iar în cele însoțite de steatoree concentrația sărurilor biliare după un prînz test a fost în medie de 2,3 mM/l (5).

Lipsa totală a bilei din intestin afectează nu numai digestia și absorbția trigliceridelor, dar și pe cea a vitaminelor liposolubile. De aceea colestazele însoțite de steatoree produc frecvent și osteomalacie, ca urmare a tulburărilor absorbției vitaminei D, precum și tulburării de coagulare, datorate malabsorbției vitaminei K.

Absența bilei din intestin și malabsorbția lipidelor și a vitaminelor liposolubile secundară acesteia nu influențează starea morfofuncțională a mucoasei intestinale, atît biopsiile de mucoasă cît și testele de absorbție a altor substanțe, exceptînd lipidele, dovedindu-se normale.

Sărurile biliare, mai ales sub formă neconjugată, exercită și un efect laxativ, ca urmare a diminuării resorbției colice a apei și sărurilor, precum și a creșterii motricității. De aceea în lipsa bilei din intestin se produce și constipație.

Bibliografie selectivă

1. ATKENSON M., NORDIN B., SHERLOCK S. — *Quart. Med.*, 1965, 25, 299.
2. BADLEY B. W., MURPHY G. M., BOUCHER I. A., SHERLOCK S. — *Gastroenterology,* 1970, 58, 781.
3. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestiv, Gaston Doin. Paris, 1980, p. 103—104.
4. COLWELL A. R. — *Gastroenterology,* 1956, 33, 591.
5. MODAI M., THEODOR E. — *Gastroenterology,* 1970, 58, 379.

SECREŢIA PANCREATICĂ

Pancreasul este o glandă anexă a tractului intestinal cu funcţii exocrine şi endocrine, ambele de importanţă fundamentală pentru buna desfăşurare a proceselor de digestie şi absorbţie.

Pancreasul exocrin, constituit din acini şi ducturi, secretă sucul pancreatic, care prin conţinutul ridicat în bicarbonat neutralizează aciditatea chimului gastric, apărînd structurile digestive intestinale de efectele nocive ale HCl, iar prin numeroasele sale enzime foarte active contribuie substanţial la hidroliza diverşilor principii alimentari. Sub acţiunea enzimelor pancreatice, constituenţii complecşi alimentari sînt aduşi fie pînă în stadii de molecule simple absorbabile (acizi graşi), fie sînt scindaţi în molecule mici (oligopeptide şi dizaharide), care pot fi apoi rapid degradate pînă la molecule absorbabile de către enzimele intestinale. Tulburările severe de maldigestie şi malabsorbţie, care se instalează în condiţiile patologice în care este alterată secreţia sau excreţia sucului pancreatic, demonstrează importanţa majoră a enzimelor pancreatice în digestie.

Pancreasul endocrin, cunoscut pînă nu demult doar prin secreţia de insulină (celule β) şi de glucagon (celulele α_2), hormoni cu roluri metabolice multiple, s-a dovedit recent a fi mult mai complex, variatele celule aparţinînd sistemului endocrin difuz (APUD) secretînd o serie de hormoni cu acţiuni de control asupra funcţiilor digestive. Dintre aceşti hormoni menţionăm: gastrina, polipeptidul pancreatic, VIP (peptidul intestinal vasomotor), somatostatina, chymodenina (?) etc. Aceşti hormoni, a căror importanţă fiziologică este încă în studiu, cel puţin pentru unii, exercită acţiuni variate atît asupra secreţiei cît şi asupra motilităţii tractului digestiv, inclusiv asupra secreţiei şi compoziţiei sucului pancreatic (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

Anatomia funcţională a pancreasului

Pancreasul este un organ retroperitoneal, situat înaintea vertebrelor L_1—L_2. Axul longitudinal al organului este orientat oblic, la stînga şi în sus, de la a doua porţiune a duodenului pînă la hilul splinei. Situat deasupra mezocolonului transvers şi înapoia bursei omentale, pancreasul este în cea mai mare parte fix, fiind lipit de peretele abdominal posterior prin fascia Treitz la dreapta şi prin fascia Told la stînga. Numai coada pancreasului este mobilă la nivelul epiploonului pancreatico-splenic.

Pancreasul are formă alungită, ca o limbă, lungime variabilă între 10 și 15 cm, greutate între 60 și 120 g, aspect granitat, culoare alb rozată și consistență fermă. În mod convențional pancreasul este împărțit în: *regiunea cefalică,* mulată ca o jantă pe marginea internă a duodenului și prelungită în jos și la stînga prin procesul uncinat, în fața căruia sînt situate vasele mezenterice, *istmul* o porțiune intermediară îngustată în sus prin incizura duodenală și în jos prin trecerea pediculului vascular mezenteric superior, *corpul* și *coada.*

Histologic, pancreasul apare ca o glandă lobulată tubulo-acinoasă, alcătuită din două tipuri diferite de țesuturi, care răspund de secreția exocrină și, respectiv, de cea endocrină.

Pancreasul exocrin

Pancreasul endocrin este constituit din acini secretori de tip seros, dispuși în ciorchine și formați din celule de formă piramidală, a căror bază este situată pe o membrană reticulară fină, iar vîrful este orientat către lumenul central. Din acest lumen centroacinos pornesc canale excretoare intralobulare, care participă la secreția sucului pancreatic și apoi îl vehiculează pînă la canalele mari excretoare (Wirsung și Santorini). Între lobuli se află țesut conjunctiv care formează septuri, în care se găsesc vase sanguine și limfatice, nervi și canale interlobulare.

Celula acinoasă

Celula acinoasă este alcătuită dintr-un nucleu central, ergastoplasmă bazală, granule zimogene apicale și un complex golgian supranuclear. Ergastoplasma apare sub forma unei rețele bogate de canalicule fine, al căror perete extern este prevăzut cu particule dense, cu diametrul de 150 Å — ribozomii, la nivelul cărora are loc sinteza proteinelor enzimatice. Aparatul Golgi se

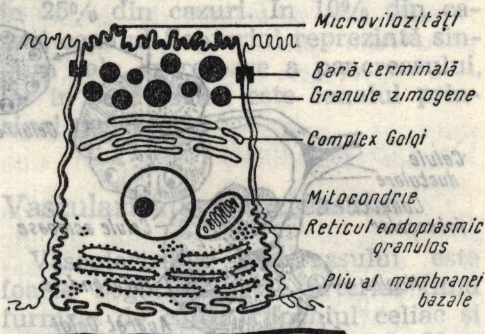


Fig. 117 — Celula acinoasă pancreatică (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1978).

prezintă ca un complex de membrane netede, dispuse în arc de cerc în regiunea supranucleară, fiind alcătuit din lamele, vacuole și vezicule. Acest complex deține un rol esențial în formarea granulelor zimogene, aici avînd loc condensarea materialului proteic și lipirea moleculei glucidice pe lanțul polipeptidic (fig. 117).

Sistemul canalicular

Sistemul canalicular pancreatic este constituit din 4 segmente: lumenul acinului, mărginit de celule acinoase, segmentul intercalar sau intralobular, care ajunge la căile interlobulare, situate în septurile conjunctive de la periferia lobulilor și marile căi colectoare, reprezentate de canalele Wirsung și Santorini.

Celulele centroacinoase, care mărginesc lumenul acinului și sînt adiacente celulelor zimogene, se diferen-

ţiază de acestea din urmă prin citoplasma mult mai clară şi absenţa granulelor secretorii la nivelul canalelor interlobulare. Celulele epiteliale, dispuse pe o membrană bazală dublată cu fascicole de colagen, iau un aspect cilindric şi sînt prevăzute

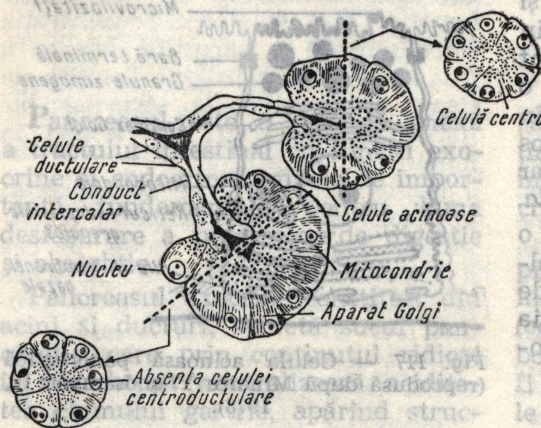


Fig. 118 — Schema acinilor şi structurilor terminale (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

cu numeroase microvilozităţi apicale. Pe măsura apropierii de canalele principale, epiteliul capătă caractere intestinale (celule cu margine striată, celule mucipare, celule argentafine). Celulele epiteliale canaliculare sînt dotate cu activităţi enzimatice importante (fosfatază alcalină, ATP-ază, anhidrază carbonică, dehidrogenaze etc.), demonstrînd rolul important al sistemului canalicular în secreţia hidro-bicarbonatată (fig. 118).

Pancreasul endocrin

Pancreasul endocrin este alcătuit din insulele Langerhans, în structura cărora intră celule poliedrice, dispuse în cordoane separate prin capilare sinusoide. Insulele Langerhans se găsesc la adult în număr variabil între 200 000 şi un milion şi conţin trei tipuri celulare.

Celulele β, cele mai numeroase, sînt caracterizate prin prezenţa granulelor secretorii, situate la distanţă de membrana limitantă, cu diametrul de la 300 la 500 mμ şi cu un conţinut polimorf cristaloid. Celula β insulară este dotată cu un echipament enzimatic complex (enzime cu grupări disulfidice), cu zinc şi cu aminooxidaze, elemente implicate în sinteza insulinei.

Celulele α_2, care secretă glucagon, prezintă granule foarte dense, cu diametrul de 300—400 mμ, delimitate printr-o membrană nedivizibilă, care în contrast cu conţinutul întunecat al granulelor formează un halou periferic clar. Citoplazma celulelor α_2 este mai închisă la culoare decît cea a celulelor β.

Celulele D sau a_1 sînt argirofile şi metacromatice. Granulele lor secretorii sînt osmiofile, iar membrana limitantă este intim aplicată pe conţinut. Funcţia acestor celule nu este încă precizată, pentru unii autori ele sintetizînd gastrină.

Între cele două părţi ale glandei există strînse interrelaţii, unii autori susţinînd chiar posibilitatea transformării unui parenchim în celălalt. Descrierea celulelor acinoinsulare, caracterizate prin coexistenţa unei duble populaţii de granule secretorii (zimogene şi endocrine) stă la baza acestor interrelaţii. Concepţii recente admit însă că celulele insulare provin din crestele neurale şi, deci, nu ar exista nici o înrudire între celulele pancreasului endocrin şi ale celui exocrin.

Canalele excretoare

Canalul excretor principal al glandei este canalul Wirsung, rezultat din unirea canalului principal al pancreasului dorsal cu canalul transversal al pancreasului ventral (cefalic). Canalul Wirsung, dispus transversal în marele ax al glandei, străbate pancreasul de la coadă la cap și se varsă în a doua porțiune a duodenului, printr-un orificiu comun cu coledocul, la nivelul ampulei Vater. Dispoziția terminală a coledocului și a canalului Wirsung este variabilă:

— Canalele se unesc sub forma unei ampule comune, cu lungime de 8 mm, segmentele terminale ale ambelor canale fiind înconjurate de fasciculele sfincterului Oddi, a cărui contracție le obstruează pe amîndouă (55,2% din cazuri).

— Canalele se deschid separat, dar în aceeași papilă (33,6%).

— Canalele se unesc la distanță mai mare de ampula Vater, formînd un canal comun terminal (6%). Sfincterul Oddi obstruează porțiunea terminală a canalului comun, lăsînd libere segmentele distale ale celor două canale și permițînd astfel refluxul biliar sau pancreatic.

— Canalele se deschid separat în duoden prin două papile diferite (4,23%) (fig. 119).



Fig. 119 — Deschiderea canalelor pancreatice în duoden.

Canalul accesoriu Santorini, mai subțire și situat în cea mai mare parte în regiunea cefalică deasupra canalului Wirsung, se termină tot la nivelul celei de a doua porțiuni a duodenului printr-un orificiu separat, acoperit de caroncula mică.

În dispoziția, terminarea și morfologia canalelor excretoare pancreatice s-au semnalat numeroase variații. Trebuie menționată în primul rînd absența canalului Santorini în aproximativ 40% din cazuri, sau deschiderea sa în canalul Wirsung în 25% din cazuri. În 10% din cazuri canalul Santorini reprezintă singura cale excretoare a pancreasului, iar în rare cazuri este canalul principal pancreatic.

Vascularizația pancreasului

Vascularizația pancreasului este foarte bogată, sîngele arterial fiind furnizat de către trunchiul celiac și artera mezenterică superioară. Vascularizația regiunii cefalice este constantă, în timp ce irigația corporeo-caudală este variabilă.

La nivelul capului pancreatic există două arcade pancreatico-duodenale, superioară și inferioară, ambele trecînd înapoia regiunii cefalice. Aceste două arcade realizează prin intermediul arterei gastro-duodenale o importantă anastomoză între sistemul celiac și mezenteric superior. Capul pancreasului primește de asemenea ramurile drepte ale arterei pancreatice dorsale, provenită din trunchiul celiac.

Vascularizația corpului și a cozii este dependentă de artera splenică, prin ramurile „în ploaie" (22% din cazuri). De cele mai multe ori artera splenică este dublată de una sau mai multe artere pancreatice transverse, anastomozate la cele

două extremități (53% din cazuri). Altă variantă constă în artere pancreatice aberante, care provin din artera gastro-duodenală, artera mezenterică superioară sau artera hepatică (25% din cazuri).

Drenajul venos este asigurat, prin ramuri fine și scurte, de trunchiul port, vena splenică și vena mezenterică superioară.

Colectoarele limfatice

Colectoarele limfatice drenează la stînga în ganglionii hilului splenic și la dreapta în ganglionii pancreatico-duodenali și subpilorici. Superior, limfa este drenată în ganglionii pancreatici și în cei situați de-a lungul arterei hepatice, iar inferior către ganglionii intrapancreatici, mezenterici superiori și aortici. Zona de răspîndire a limfei pancreatice este și mai largă, întrucît aceste limfatice au anastomoze cu canalele limfatice din jur, cu spațiul retroperitoneal și cu peretele posterior. Ganglionii retroperitoneali drenează limfaticele pancreasului, ale veziculei biliare și ale apendicelui.

Inervația pancreasului

Inervația pancreasului este asigurată atît de parasimpatic (nervii vagi) cît și de simpatic (nervii splanhnici), ambele tipuri de fibre trecînd prin plexul celiac și ajungînd la pancreas prin plexurile nervoase periarteriale, în special prin plexul arterei pancreatico-duodenale superioare. Inervația eferentă parasinaptică este vagală, fibrele preganglionare lungi fac sinapsa cu ganglionii situați chiar în grosimea pancreasului, iar fibrele postganglionare scurte și nemielinizate se distribuie celulelor acinoase, celulelor insulare și mușchilor netezi din ducturi. Inervația eferentă simpatică provine din nervii splanhnici, la rîndul lor, formați din fibre cu pericarionul în cornul lateral al măduvei între segmentele T_5 și T_9. Fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuroni din plexul celiac și ganglionii asociați, iar fibrele postganglionare nemielinizate intră în constituția plexurilor periarteriale și se distribuie în special vaselor sanguine. Inervația aferentă, senzitivă, a pancreasului este asigurată de fibre simpatice mielinizate, care ajung cu nervii splanhnici în măduva dorsală. Durerea viscerală din bolile pancreasului ar avea această cale aferentă, de aceea s-a preconizat splanhnicectomia sau ablația ganglionului celiac ca tratament antialgic în pancreatite.

Compoziția și mecanismele secreției sucului pancreatic

Rolul sucului pancreatic este esențial în digestie. Pancreatectomia, în afara alterării profunde a metabolismului glucidic, determină grave tulburări ale proceselor de digestie, care au drept consecință malabsorbția secundară cu steatoree și creatoree. Fistulele pancreatice permanente, care deviază totalitatea secreției pancreatice, antrenează o reducere importantă a lichidelor extracelulare, cu acidoză marcată.

Studiul biochimic al sucului pancreatic s-a efectuat după recoltarea acestuia în stare cît mai pură, la animal prin diverse tehnici chirurgicale, iar la om prin cateterismul canalului Wirsung în timpul duode-

noscopiei sau al unei intervenţii chirurgicale, sau mai frecvent prin recoltarea sucului duodenal, care, mai ales după stimularea secreţiei pancreatice, poate fi considerat ca suc pancreatic aproape pur.

Adultul secretă zilnic 1 500 pînă la 4 000 ml suc pancreatic incolor, apos, avînd o fluiditate invers proporţională cu debitul secretor. Densitatea sucului pancreatic variază între 1 007—1 012, fiind izotonic cu plasma, iar pH-ul creşte cu rata secreţiei de la 7 la 9.

Compoziţia electrolitică

Compoziţia cationică a sucului pancreatic este constantă, indiferent de rata secreţiei: Na^+ 139—143 mEq/l, K^+ 6—9 mEq/l, Ca^{2+} 1,7—2,3 mEq/l, în schimb, compoziţia anionică este foarte variabilă. În perioada secretorie HCO_3^- este ionul cel mai abundent, atingînd concentraţii pînă la 140 mEq/l, ceea ce explică alcalinitatea sucului pancreatic. Concentraţiile HCO_3^- şi ale Cl^- variază în sens invers în funcţie de debitul secretor, dar suma celor 2 ioni este sensibil constantă şi aproximativ egală cu totalul cationilor plasmatici. Ionii sulfat şi fosfat sînt prezenţi în cantităţi reduse.

Rolul esenţial al secreţiei hidroelectrolitice este ca, prin bicarbonatul pe care îl conţine, să neutralizeze aciditatea sucului gastric, cînd acesta ajunge în duoden.

Conţinutul proteic

Componenţii organici principali ai sucului pancreatic sînt proteinele, a căror concentraţie variază de la mai puţin de 1 g/l pînă la peste 30 g/l. Aceste proteine reprezintă un amestec al enzimelor caracteristice ale sucului pancreatic, enzime care degradează toţi principii alimentari.

Toate enzimele sînt sintetizate de către reticulul endoplasmic rugos şi depozitate în granulele de la apexul celulelor acinare. Fiecare granulă conţine toate enzimele, care sînt secretate în general în paralel.

Enzimele proteolitice

Enzimele proteolitice, secretate sub formă de precursori inactivi, care se activează în lumenul intestinal, sînt reprezentate de endopeptidaze (tripsina, chimotripsina A şi B, elastaza, colagenaza), care acţionează în mod specific asupra legăturilor peptidice localizate în interiorul lanţului polipeptidic, de exopeptidaze (carboxipeptidaza A şi B, aminopeptidazele), cărora le revine rolul de a detaşa aminoacizii situaţi la capătul lanţurilor polipeptidice şi de nucleaze (ribonuclează, dezoxiribonuclează), care rup legătura ester fosfat a ribozei sau dezoxiribozei din nucleoproteine.

Tripsina se secretă sub forma unei proenzime — tripsinogenul —, constituită dintr-un lanţ polipeptidic de 229 aminoacizi, cu greutate moleculară 22 100. Structura aminoacidică a tripsinogenului seamănă cu cea a proenzimelor celorlalte endopeptidaze (chimotripsinogen şi proelastază), dovadă a unei origini comune. Activarea tripsinogenului în tripsină poate avea loc şi spontan, dar procesul este accelerat de acizi, soluţii concentrate de sulfat de magneziu şi calciu clorat, precum şi de către tripsina activă (autocataliză). În condiţii fiziologice activarea are loc prin contactul sucului pancreatic cu mucoasa duodenală, ca urmare a eliberării din „marginea în perie“ a enterocitelor a unei enzime denumită enterokinază, o glicoprotei-

nă cu greutate moleculară 200 000, bogată în glucide (37%) (fig. 120). Tripsina, activă la pH ușor alcalin (7—9), hidrolizează în mod specific legăturile peptidice ale grupului carbonil al aminoacizilor bazici și hidrofili (arginina, lizina) situate în interiorul lanțurilor polipeptidice, fiind deci o endopeptidază. Rezultatul acțiunii tripsinei sînt polipeptide mici (oligopeptide), care vor fi degradate în continuare de alte enzime proteolitice. Reglarea activității duodenale a tripsinei este controlată și de formarea sau disocierea unui complex între tripsină și o proteină inhibitoare (inhibitorul Kazal), secretată concomitent cu tripsina de către pancreas.

Chimotripsina se secretă de asemenea sub formă inactivă, la om existînd doi chimotripsinogeni, formați dintr-un lanț unic de 245 aminoacizi, cu greutate moleculară de aproximativ 25 000. Activarea chimotripsinogenului se face sub acțiunea tripsinei active, rezultînd inițial chimotripsina π, care autocatalitic pierde încă doi peptizi, transformîndu-se în chimotripsinele δ și α. Chimotripsina acționează în mediu alcalin, în aceleași limite ale pH ca și tripsina, avînd activitate comparabilă cu aceasta, dar cu unele diferențe. Astfel ambele enzime coagulează laptele dar, în timp ce tripsina coagulează și sîngele acționînd ca o trombokinază, chimotripsina nu are acest efect. Chimotripsina digeră caseina mai rapid decît tripsina, dar un amestec al ambelor enzime duce procesul de digestie mai departe decît fiecare enzimă separat, demonstrînd că sediul lor de acțiune este diferit. Într-adevăr, deși chimotripsina este tot o endopeptidază, ea acționează preferențial asupra legăturilor peptidice ale grupărilor carbonil ale aminoacizilor aromatici și hidrofobi (tirozina, fenilalanina).

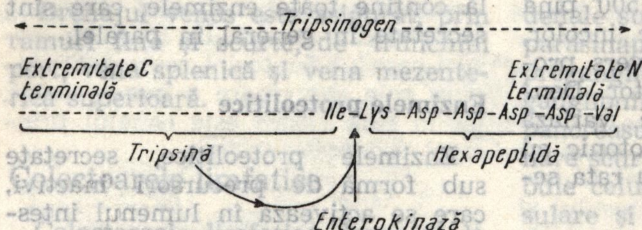


Fig. 120 — Activarea tripsinogenului în tripsină implică desprinderea unui hexapeptid N terminal, care are loc în vecinătatea unui aminoacid bazic (lizina) și poate fi realizată și de către tripsină (autocataliză). Dar acțiunea tripsinei este împiedicată de o secvență de 4 asp. care se opune autoactivării în căile pancreatice, dar favorizează acțiunea enterokinazei duodenale (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

Colagenaza este enzima proteolitică elaborată de pancreas, care hidrolizează aproximativ 3% din legăturile peptidice ale colagenului la nivelul aminoacizilor prolină, hidroxiprolină și glicină. Enzima este secretată sub formă inactivă și este activată de tripsină. Spre deosebire de colagenazele de origine bacteriană, care sînt activate numai în prezența ionilor de calciu, pentru activarea colagenazei pancreatice calciul nu este indispensabil.

Elastaza, cunoscută încă sub diverse alte denumiri (elastomucoproteinază, elastoproteinază etc.) este elaborată de către pancreas sub formă inactivă (proelastază) și activată în duoden de către tripsină și enterokinază, care eliberează un oligopeptid și elastaza constituită din 240 aminoacizi. Elastaza are importanță decisivă atît în descompunerea fibrelor elastice, cît și în sinteza și menținerea integrității acestora. Activă în mediu alcalin, elastaza este

o endopeptidază, care hidrolizează în special legăturile peptidice în care sînt angajați aminoacizi mici (glicină, alanină, serină). În ser se găsesc cantități reduse de elastază din cauza prezenței inhibitorilor, care o neutralizează. Inhibitorii sînt localizați în fracțiunea lipoproteică a serului (77). Nivelul sanguin al elastazei crește în condiții fiziologice (vîrstă, sarcină) și în anumite afecțiuni (diabet zaharat, afecțiuni cardio-vasculare).

Exopeptidazele hidrolizează peptidele care rezultă sub acțiunea tripsinei și a chimotripsinelor, acționînd la extremitățile lanțurilor polipeptidice. Cele mai multe dintre aceste peptidaze sînt secretate de mucoasa intestinală, dar și pancreasul secretă două *carboxipeptidaze (A și B)*. În pancreas și sucul pancreatic aceste două enzime sînt prezente sub formă inactivă de procarboxipeptidaze și sînt activate de către tripsină. Procarboxipeptidaza A, care constituie o parte importantă din proteinele sucului pancreatic, este scindată în carboxipeptidază A, o exopeptidază cu greutate moleculară 34 000 care în mediu slab alcalin desprinde aminoacizii aromatici, situați la extremitatea C terminală, completînd acțiunea chimotripsinei și o esterază. Procarboxipeptidaza B, foarte asemănătoare cu precedenta, scindează aminoacizii C terminali bazici.

Ribonucleazele diferă de enzimele proteolitice menționate anterior prin faptul că sînt esteraze și nu peptidaze. Ribonucleaza constituită din 124 aminoacizi acționează asupra acidului ribonucleic, desfăcînd legătura ester fosfat din poziția 5′ în măsura în care riboza este legată de poziția 3′ cu o bază pirimidinică, iar dezoxiribonucleaza acționează asupra legăturilor esterice ale acidului dezoxiribonucleic.

Enzimele lipolitice

Enzimele lipolitice sînt reprezentate de către lipază, fosfolipază sau lecitinază și o colesterolesterază.

Lipaza, secretată sub formă activă, acționează doar asupra lipidelor emulsionate, în ordine descrescîndă asupra tri-, di- și monogliceridelor, hidrolizînd de preferință legăturile ester primare în prezența sărurilor biliare și a calciului. Acțiunea lipazei depinde de natura acizilor grași din constituția lipidelor atacate, viteza de hidroliză este maximă pentru acizii grași cu 4 C, diminuă prin alungirea lanțului și se stabilizează la peste 12 C. Hidroliza are loc exclusiv la nivelul acizilor grași legați de C 1 și 3 ai moleculei de glicerol și este dusă pînă la stadiul de digliceride sau de monogliceride, care vor forma în cele din urmă miceliile complexe. Lipaza este mai activă în mediu alcalin, dar pH-ul său optim de acțiune variază cu substratul. În orice caz activitatea lipazei pancreatice este foarte mare, o singură moleculă de enzimă putînd hidroliza pe minut 300 000 molecule de substrat.

În compoziția lipazei pancreatice din serul uman au fost identificate 3 fracțiuni: fracțiunea A inhibată de heparină, fracțiunea B inhibată de clorura de sodiu și fracțiunea C neinfluențată nici de heparină nici de clorura de sodiu. Toate fracțiunile sînt activate *in vitro* de glicocolatul de sodiu. Concentrațiile mari de glicocolat de sodiu, comparabile cu cele din duoden după evacuarea vezicii biliare inhibează lipaza, acțiune contracarată de faptul că pancreasul, concomitent cu lipaza, secretă o colipază, proteină cu moleculă mică ce se leagă de lipază. Prin legarea cu colipaza enzima devine mai rezistentă și la acțiunea

ENZIMELE SUCULUI PANCREATIC UMAN
(REPRODUSĂ DUPĂ SNODGRASS P. J., 1979)

Zimogen	Enzimă	Activator	Cofactori, Stabilizatori	Substraturi, produşi
	Proteolitice			
Tripsinogen I	Tripsină I (cationică)	Enterokinaza-Tripsina	Ca^{2+}	Legăturile peptidice interne ale proteinelor a căror grupare carboxilică este constituită de arg. sau lys.
Tripsinogen II	Tripsină II (anionică)	Enterokinaza	Ca^{2+}	La fel ca tripsina I
Chimotripsinogen	Chimotripsină 1 Chimotripsină 2	Tripsina	Ca^{2+}	Legăturile peptidice interne ale proteinelor a căror grupare carboxilică este formată din tyr, phe, tyr, leu, met.
Proelastază 1	Elastază 1 (cationică)	Tripsina		Legăturile interne ale elastinei sau ale altor proteine formate din aminoacizi neutri (în special ala)
Proelastază 2	Elastază 2 (anionică)	Tripsina		La fel ca elastaza 1, dar digeră mai bine proteinele decît elastina
Procarboxipeptidază A	Carboxipeptidază A	Tripsina	Zn	Toţi aminoacizii C-terminali cu excepţia arg şi lys sau a penultimului pro
Procarboxipeptidază B	Carboxipeptidază B	Tripsina	Zn	C-terminal arg, lys
	Lipolitice			
	Lipaza		Colipaza	Legături ester primare ale esterilor carboxilici agregaţi, insolubili în apă (trigliceride→ acizi graşi+2 monoglicerid)
	(Glicerolester hidrolaza)		Ca^{2+}	
	(Lipaza inhibată de săruri biliare)		Agenţi emulsionaţi, oricare interfaţă	
	(Lipaza nonspecifică — lipaza dependentă de săruri biliare)		Săruri biliare	Esteri carboxilici insolubili în apă ai alcoolilor primari şi secundari în soluţii micelare (Vit. A palmitat→ Vit A. alcool+acid palmitic
	Colesterolesteraza (Sterolesterohidrolaza)		Trihidroxisăruri biliare	Esteri ai inelului sterolic cu β-OH în poziţia 3 în soluţie micelară

Zimogen	Enzimă	Activator	Cofactori, Stabilizatori	Substraturi, produși
Profosfolipaza A_2	Fosfolipaza A_2	Tripsina	Săruri biliare, Ca^{2+}	Legături ale acizilor grași în poziția 2 a 1—2 diacilfosfoglicerid (lecitină→acid grași+ 1-lizolecitină)
	Altele α-amilază		Cl	Endoamilază, clivează legăturile 1—4 ale poliglucozidelor (amidon) în maltoză, maltotrioză și dextrine limită.
	(α-1,4-glucan-4-glucan-hidrolază)			
	Ribonuclează		Fosfat, citrat	Endonuclează, clivează ac. ribonucleic adiacent legăturilor citidinnucleotid fosfodiester, producînd oligonucleotide.
	Deoxiribonucleaza		$Mg^{2+}+Ca^{2+}$ sau Mn^{2+}	Endonuclează acționează între purina și fosfatul nucleotizilor pirimidinici, rezultînd oligonucleotide.

Enzimele în paranteză nu au fost identificate sau caracterizate în sucul pancreatic uman ci doar în cel de vacă și porc.

enzimelor proteolitice și pH acțiunii sale optime scade de la 9 la 6.

Colesterolesteraza, probabil identică cu hidrolaza estercarboxilică, acționează atît asupra esterilor carboxilici cît și asupra unor substraturi insolubile angajate în micelii (monogliceride, esteri ai colesterolului), dar rolul ei fiziologic probabil că este foarte redus.

Enzimele glicolitice

Enzimele glicolitice sînt reprezentate de către *amilază,* care scindează amidonul în dextrină și maltoză. Amilaza este elaborată la nivelul granulelor zimogene ale celulelor acinoase, fiind secretată sub formă activă. Ea hidrolizează legăturile 1—4 α-glucozidice ale polizaharidelor (amidon și glicogen), acționînd atît la mijlocul cît și la extremitățile lanțurilor, fiind deci concomitent endo- și exoamilază. Acțiunea optimă a amilazei pancreatice este la pH 6,5—7,2.

Mecanismele secreției pancreatice

Mecanismele secreției pancreatice sînt încă incomplet cunoscute.

Secreția enzimatică

Celula acinoasă sintetizează cantități importante de enzime pancreatice, pe care le depozitează tempo-

rar în granulele zimogene și apoi le excretă în lumenul acinului. Elaborarea enzimelor pancreatice se desfășoară în 4 etape:

a) Încorporarea acizilor aminați în proteinele enzimatice are loc în ribosomii reticulului endoplasmic rugos. Dinamica sintezei proteinelor enzimatice este rapidă (un minut), în opoziție cu dinamica lentă a sintetizării proteinelor structurale, care se produce la nivelul ribosomilor liberi.

b) După elaborarea enzimelor, etapa imediat următoare constă în transportul acestora și secretarea proteinelor de transport la nivelul cisternelor reticulului endoplasmic.

c) Transportul intracelular al enzimelor, descărcate din reticul prin burjonarea membranei, pînă la nivelul aparatului Golgi, unde proteina-enzimă este îmbrăcată într-o membrană, stadiu care este atins după 20—40 minute. Prin coalescența mai multor asemenena vacuole de coalescență se formează granulele zimogene, vizibile la examenul microscopic.

d) Migrarea granulelor zimogene către segmentul apical al celulei, fuziunea membranelor granulelor cu membrana celulară, urmată de descărcarea conținutului enzimatic în lumenul acinar, sub influența agenților secretagogi fiziologici (CCK, acetilcolină).

Sursa majoră de energie pentru sinteza enzimatică este reprezentată de metabolismul glucidic, dovadă fiind constatarea că administrarea i.v. de glucoză favorizează secreția enzimatică exopancreatică. Cercetările de histoenzimologie au precizat că pancreasul exocrin poate metaboliza glucidele, nu numai pe calea clasică Embden-Meyerhof, dar și pe calea șuntului pentozofosforic. Metabolismul intermediar protidic, prin sinteza unor aminoacizi, furnizează materialul necesar sintezei enzimatice.

Observațiile menționate constituie premizele interrelațiilor dintre conținutul enzimatic al sucului pancreatic și regimul alimentar. Cercetările experimentale pe șobolan au arătat că debitul de sinteză și conținutul pancreatic în amilază, lipază și proteaze sînt crescute de către rații care conțin în cantități adecvate toți principii alimentari necesari. În schimb, deficitul rației în metionină sau lizină produce în mod electiv scăderi ale amilazei, lipazei și chimotripsinogenului, iar prezența în alimentație a soiei, care conține un inhibitor pancreatic, este urmată de creșterea conținutului pancreatic în tripsinogen și chimotripsinogen.

Descărcarea enzimelor din celule în lumenul ducturilor pancreatice este disociată în primele 6 luni de viață, cînd sucul pancreatic conține cantități mai reduse de amilază, comparativ cu cele de tripsină. Probabil că la adult aceste disocieri sînt și mai importante, existînd opinia că diverși stimulenți ar activa în mod specific eliberarea unei anumite enzime, în funcție de necesitățile digestiei. La pacienții cu pancreatite cronice această posibilitate de răspuns diferențiat este pierdută.

Relațiile dintre sinteza și excreția enzimatică nu sînt suficient lămurite, unele cercetări sugerînd că inițial excreția frînează sinteza, care crește doar după ce se normalizează excreția. S-a arătat că nu întreaga producție enzimatică trece prin stadiul de granule zimogene, ci este posibil ca în funcție de activitatea secretoare și de tipul enzimatic, enzimele să treacă din reticulul endoplasmic prin citoplasmă în lumenul acinar (endopeptidazele). În sfîrșit, recent s-a descoperit că enzimele pancreatice descărcate în

duoden sînt parțial recuperate, în cadrul unei circulații entero-pancreatice, a cărei importanță fiziologică nu este încă precizată.

Secreția hidro-electrolitică

Sediul elaborării secreției hidrolatice este reprezentat de celulele canaliculare (celulele centroacinoase și celulele canalelor intercalare). Excreția apei se admite că ar fi pasivă, secundară gradientelor osmotice creiate prin eliminarea activă a unor ioni în lumenul tubular. De altfel, sucul secretat inițial de către celulele acinoase și ductale este hiperton față de plasmă, dar pînă la nivelul ampulei Vater devine izoton prin atragerea de apă.

Secreția unor electroliți în sucul pancreatic implică procese de transport activ, dependente de activitatea metabolică celulară. Se admite existența a două mecanisme de transport activ în celulele tubulare, unul pentru Na^+ și celălalt pentru HCO_3^-. În celulele pancreatice s-a evidențiat prezența unei ATP-aze Mg^{2+} — dependentă, activată de Na^+ și K^+, care are rolul de pompă de Na^+, menținînd scăzută concentrația intracelulară a Na^+ și crescută pe cea a K^+; de asemenea pompa de Na^+ menține concentrația Na^+ în sucul pancreatic la aproximativ 150 mEq/l, în condițiile unor largi variații ale ratei de secreție, în același timp controlînd și transportul în sînge al H^+. Importanța fiziologică a acestei enzime este demonstrată de faptul că ouabaina — inhibitor specific al ATP-azei — diminuează secreția pancreatică de apă și electroliți. Cea de a doua pompă asigură transportul activ al HCO_3^-, care se află în sucul pancreatic în concentrații de 4 ori superioare celor plasmatice și extracelulare. Bicarbonatul este generat în celulele acinoase și ductale prin hidratarea CO_2 (produs local și mai ales extras din sîngele care perfuzează pancreasul) sub influența anhidrazei carbonice în H_2CO_3, care se ionizează imediat în HCO_3^- și H^+, ionul bicarbonat fiind excretat la polul luminal al celulei și ionul hidrogen fiind descărcat în plasmă. Reacția are loc în vecinătatea membranei plasmatice celulare, unde se găsește și o ATP-ază dependentă de HCO_3^- și, de aceea, se admite că activarea acestei enzime de către HCO_3^- ar genera energia necesară pentru transportul activ al anionului HCO_3^- în sucul pancreatic, prin schimb cu Cl^-. Dar acetazolamida — inhibitor specific al anhidrazei carbonice —, deși reduce mult secreția HCO_3^- în sucul pancreatic, nu o abolește. De aceea, unii autori admit un transfer activ al HCO_3^- plasmatic prin celula canaliculară, iar alții sugerează un schimb Na^+—H^+ controlat de o pompă membranară, transferul H^+ din lumen spre plasmă făcîndu-se concomitent cu un transfer în sens opus al HCO_3^-.

Aprecierea diferită a importanței componentei acinoase și a celei canaliculare, a generat mai multe ipoteze asupra elaborării sucului pancreatic:

— *ipoteza schimbului* susține că secreția acinoasă, bogată în bicarbonați, este modificată în timpul străbaterii canalelor pancreatice prin procesele de schimb între HCO_3^- și Cl^-;

— *ipoteza amestecului* admite că sucul pancreatic este rezultatul amestecului, în proporții variabile, a două secreții primare: cea acinoasă, bogată în enzime și cloruri, secretată cu debit fix, cu cea canaliculară, bogată în bicarbonați, secretată cu debit variabil, ca răspuns la stimularea secretinică;

— *ipoteza unicelulară* sugerează că celulele acinoase produc majoritatea apei și a sărurilor din sucul pancreatic, celulele centroacinoase, adăugînd doar o cantitate minimă de secreție necesară pentru a antrena enzimele.

Reglarea secreției pancreatice

Reglarea secreției pancreatice se exercită predominant pe cale hormonală, prin intermediul hormonilor digestivi, și secundar pe cale nervoasă, în cadrul mecanismului colinergic.

Reglarea hormonală

Reglarea hormonală este în primul rînd sub dependența a doi hormoni de proveniență duodenală: secretina și pancreozimina, intervenția celorlalți hormoni digestivi în controlul secreției pancreatice fiind mai redusă (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

Secretina

Istoria rolului secretinei în fiziologia pancreatică datează din secolul trecut. Stimularea secreției pancreatice prin instilarea duodenală de acid citric este menționată pentru prima oară în anul 1825 de către Leuret și Lassaigne. Cercetările pe pancreasul denervat au fost inițiate de către Wertheimer și Lepage, care în anul 1901 au demonstrat că instilarea acidului clorhidric în duoden declanșează secreția pancreasului exocrin. Un an mai tîrziu Bayliss și Starling au demonstrat, tot pe pancreasul denervat, că instilarea acidului clorhidric în duoden și mai ales injectarea i.v. a extractului de mucoasă jejunală declanșează o secreție bogată în bicarbonat și au preconizat existența unui mesager în mucoasa duodenală, capabil să stimuleze secreția exopancreatică pe cale hematogenă, pe care l-au denumit secretină. Purificarea secretinei din intestinul de porc a fost obținută abia în anul 1959 de către Jorpes și Mutt (540), pentru ca aceiași cercetători să-i stabilească și structura aminoacidică. De acuma s-a deschis calea sintezei secretinei, realizată pe scară industrială de către Wünsch în anul 1972 (100). Determinarea radioimunologică a secretinei în fluidele organismului a devenit posibilă din anul 1973.

Secretina este un polipeptid bazic, cu greutate moleculară 3 055, alcătuit din 27 de aminoacizi (fig. 121). Molecula formează o structură terțiară, cu extindere helicoidală între treonină și asparagină, care este importantă pentru activitatea biologică a secretinei (13). Secretina este stabilă la —20°C, pentru lungi perioade de timp, dar la temperatura camerei, în soluții apoase, se degradează și inactivează rapid. Inactivarea s-ar datora, cel puțin parțial, rearanjării β-asparaginei în poziția 3 (55).

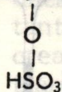
Activitatea biologică a secretinei pure uscate este evaluată la 5 000 U. clin. pe mg peptid. O unitate clinică este egală cu o unitate Ivy (cîine), cu 20 U. Hammersten (pisică) și cu 4 U. Crick-Harper-Raper (42). Unitatea Hammersten corespunde cantității de secretină care declanșează un răspuns secretor pancreatic echivalent cu 0,1 ml și 0,1 mol bicarbonat.

Studii recente de histoimunologie au identificat celula endocrină la nivelul căreia se eliberează secretina, aceasta fiind celula S, localizată în mucoasa duodenului și a jejunului proximal (95). Celula S, evidențiată în regiunea intermediară dintre vi-

lozități și criptele intestinale, conține granule mici, cu diametrul 200 nμ, rotunde sau ușor neregulate, care manifestă o ușoară argirofilie și care prezintă între nucleu și membrana celulară un spațiu clar receptori (fig. 122), dintre care doi pentru secretină, ambii manifestînd specificitate și pentru peptidul intestinal vasomotor (VIP). Unul din acești receptori prezintă specificitate mai mare pentru secretină și o afi-

Gastrina umană II

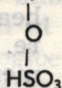
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
Pyr-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-**Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH$_2$**



Colecistokinină-pancreozimină porcină

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16–17 18 19–20
Lys-(Ala, Gly, Pro, Ser)-Arg-Val-(Ile, Met, Ser)-Lys-Asn-(Asn, Gln, His, Leu, Pro, Ser$_2$)-

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33
Arg-Ile-(Asp, Ser)-Arg-Asp-Tyr-Met-**Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH$_2$**



Secretina porcină

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
His-Ser-Asp-**Gly-Thr-Phe-Thr-Ser**-Glu-Leu-**Ser**-Arg-Leu-Arg-**Asp-Ser**-Ala-**Arg**-Leu-Gln-

21 22 23 24 25 26 27
Arg-Leu-Leu-**Gln**-Gly-**Leu**-Val-NH$_2$

Glucagon

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
His-Ser-Gln-**Gly-Thr-Phe-Thr-Ser**-Asp-Tyr-**Ser**-Lys-Tyr-Leu-**Asp-Ser**-Arg-**Arg**-Ala-**Gln**-

21 22 23 24 25 26 27 28 29
Asp-Phe-Val-**Gln**-Try-**Leu**-Met-Asn-Thr

Fig. 121 — Structura aminoacidică a unor hormoni gastro-intestinali. Gastrina I este identică cu gastrina II cu excepția tirozinei din poziția 12, care nu este sulfatată în gastrina I. Sînt subliniate secvențele identice ale celor doi hormoni.

(93). Cantitatea de secretină eliberată de aceste celule la nivelul mucoasei duodenale și jejunale este evaluată la om la 73±7 pînă la 32±±4 μmoli pe gram de țesut uscat (11).

Acțiunea secretinei asupra celulei acinoase este condiționată de fixarea ei specifică la nivelul receptorilor de membrană. Pe membrana celulei acinoase se găsesc mai mulți nitate redusă pentru VIP, iar celălalt preferă VIP-ul, avînd o afinitate redusă pentru secretină. Fixarea secretinei pe receptori declanșează o cascadă de mecanisme, incluzînd mișcările calciului și modificări în nucleotidele ciclice (27, 85). Nucleotidele ciclice activează proteinkinazele și fosforilează direct proteinele implicate în procesul de emeiocitoză. După Case și colab., cel

puțin asupra secreției bicarbonatate, secretina ar acționa numai prin intermediul cAMP, ionilor de calciu nerevenindu-le nici un rol. Din contră, secreția bogată în cloruri este mai degrabă dependentă de mișcările calciului decît cele ale cAMP.

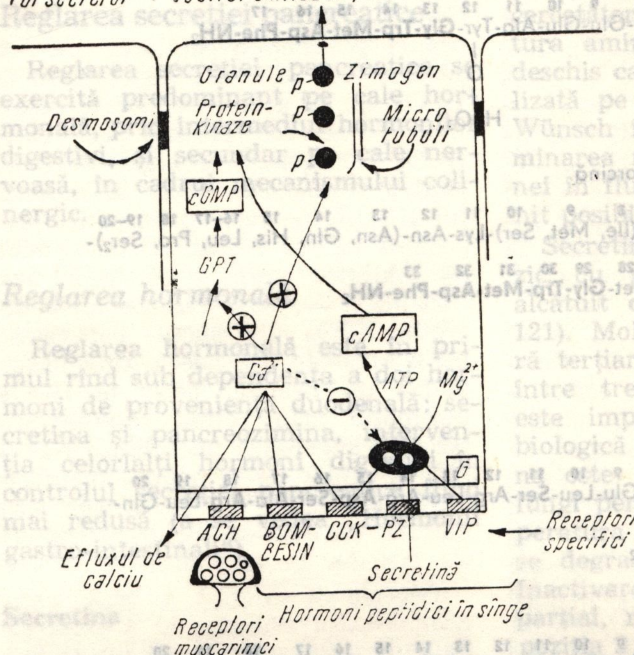


Fig. 122 — Receptorii de pe membrana celulei acinoase.

Ionii de calciu, mobilizați din membrana celulelor acinoase și mitocondrii (24), depolarizează membrana celulei acinoase, reducînd rezistența acesteia și mărind permeabilitatea față de sodiu sau potasiu (28, 76). Creșterea accesibilității sodiului în interiorul celulei poate fi răspunzătoare de transportul apei din spațiul extracelular. Mobilizarea a 0,5% din calciul mitocondrial mărește de 10 ori concentrația calciului citosolic (79). În procesul secretor de scurtă durată este suficientă mobilizarea calciului celular, dar pentru secreția prelungită se recurge de regulă la calciul extracelular, care este necesar și pentru a evita depleția calciului intracelular.

Celulele acinoase posedă un mecanism reglator intrinsec care modulează răspunsul secretor la agentul mobilizator al calciului celular, dar nu și la agenții care acționează prin intermediul cAMP (36a). Rolul ionilor de calciu în depolarizarea membranei acinoase este demonstrat și de faptul că chelatorii de calciu inhibează această depolarizare. Permeabilitatea de membrană nu este însă în exclusivitate dependentă de ionii de calciu (61).

Eliberarea secretinei este stimulată de pH-ul acid al mediului duodenal, limita acestuia fiind situată la 4,5. La valori ale pH-ului sub 3 stimularea pancreatică depinde în principal de cantitatea de acid evacuată în duoden, mai degrabă decît de pH-ul mediului duodenal, sugerînd că încărcarea cu acid este cea care sensibilizează suprafața mucoasei la acțiunea stimulatoare a acidului. Scăderea pH-ului la nivelul duodenului distal și al jejunului proximal declanșează un răspuns prompt și puternic în secretină, depășind cu 300% nivelul bazal al acesteia (15, 35, 42, 80). Prezența bilei în duoden stimulează de asemenea secreția secretinei. Deși s-a demonstrat că secreția pancreatică bicarbonatată este declanșată și de instilarea duodenală de acizi grași și aminoacizi neutri, aceștia din urmă

nu determină eliberarea de secretină, dovedind că secreția pancreatică bicarbonatată nu este controlată numai de secretină, ci și de alți factori. Eliberarea secretinei nu este influențată de sistemul nervos și nici de către hipoglicemie, ca stimul vagal endogen, sau de stimularea directă a vagului, dar vagotomia, atropina și anestezicele locale diminuează eliberarea hormonului, dovedind necesitatea stimulului vagal prealabil, pentru ca sensibilitatea mucoasei la stimulii secretinoactivatori să fie normală, sau poate indicînd declanșarea unor reflexe intramurale. Secreția de secretină este inhibată de somatostatină (46). În concluzie se poate afirma că eliberarea secretinei este stimulată în principal de pH-ul acid al mediului duodenal, stările patologice caracterizate prin hipersecreție gastrică (sindromul Zollinger-Ellison, ulcerul duodenal) și stimularea pentagastrinică însoțindu-se de creșterea plasmatică a secretinei (22, 30, 49).

Faptul că eliberarea secretinei este determinată de prezența acidului clorhidric în duoden evocă rolul pe care acesta îl deține în controlul fiziologic al secreției exopancreatice. Prînzurile antrenează eliberarea unei cantități reduse de secretină și s-a ridicat întrebarea dacă acestea sînt suficiente pentru stimularea secreției pancreatice. S-a demonstrat că augmentările nivelului secretinei plasmatice peste 5 μmoli/l sînt suficiente pentru a stimula secreția bicarbonatată pancreatică la valori mai mari de 6 μmol/l, ceea ce reprezintă 20—25% din capacitatea secretorie maximală (90, 101). Stimularea este probabil mai puternică cînd se asociază acțiunea pancreoziminei. Această concluzie reise din constatarea că dacă se menține pH-ul conținutului gastric care intră în duoden la valori peste 5, răspunsul pancreatic este tipic pentru acțiunea pancreoziminei și constă în secreția unui suc cu volum redus și conținut enzimatic ridicat, iar scăderea pH-ului ușor sub pragul eliberării secretinei produce o secreție cu volum și conținut în bicarbonat aproape normale.

A doua întrebare care se pune este dacă secretina deține un rol important în stimularea secreției exopancreatice după prînzuri. Prin administrarea anticorpilor antisecretinici, secreția hidro-bicarbonatată pancreatică declanșată de instilarea intraduodenală a acidului clorhidric scade cu 50%, aceeași secreție provocată de scăderea pH-ului rămînînd nemodificată. Aceste observații sugerează că secretina nu ar deține un rol important în stimularea secreției exopancreatice după prînzuri (22), ci ar acționa mai ales ca un sistem de retrocontrol care influențează pH-ul duodenal în caz de urgență. Concluziile de mai sus au fost recent modificate de observațiile lui Chey și colab. (23), care au arătat că, după prînzurile obișnuite, anticorpii antisecretină determină o reducere semnificativă a secreției pancreatice.

Secretina elaborată la nivelul celulelor „S“ din duoden este transportată la nivelul celulei ținte — celula acinoasă —, pe cale hematogenă. Concentrația plasmatică a secretinei este redusă (0—10 μmoli/l), hormonul avînd la om timpul de înjumătățire în plasmă de 3—4 minute, degradarea ei făcîndu-se în rinichi, dar nu și în ficat (88, 41, 97).

Acțiunile fiziologice ale secretinei

Acțiunea esențială a secretinei se exercită asupra secreției hidro-bicarbonatate pe care o stimulează, sub

acțiunea secretinei declanșîndu-se o secreție abundentă de suc pancreatic fluid, foarte sărac în enzime, cu o mare concentrație de HCO_3^- (pînă la 145 mEq/l), dar cu un conținut redus de Cl^- — secreția hidrolatică (fig. 123). Creșterea debitului de HCO_3^- este paralelă cu creșterea dozei de secretină pînă se ajunge la un platou (145 mEq/l). Timpul de latență după injectarea i.v. de secretină este de 0,5—2 sec, răspunsul secretor este maximal la 10—15 min și durează în total 20 min. Conținutul sucului pancreatic în HCO_3^- are o importanță deosebită în condiții fiziologice, deoarece neutralizează HCl chimului gastric, prevenind astfel acțiunea corosivă a acidului asupra celulelor duodenale și alcalinizînd mediul, condiție esențială pentru activitatea enzimelor intestinale. Secretina acționează asupra celulelor epiteliale ale ducturilor pancreatice mici, acțiunea sa secretagogă însoțindu-se de creșterea consumului de O_2 și a debitului sanguin.

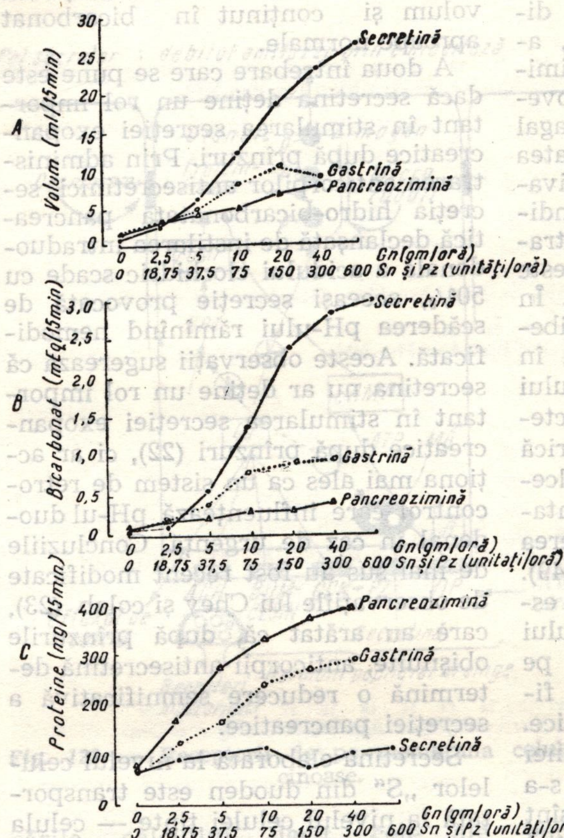


Fig. 123 — Secreția pancreatică declanșată de perfuzia i.v. de secretină, pancreozimină și gastrină (reprodusă după Hendrix Th. R., 1975).

Acțiunea secretinei asupra secreției enzimatice a pancreasului este foarte particulară, ea antrenînd mai degrabă un fenomen de spălare, coloana de lichid împingînd în față sucul preformat bogat în enzime și astfel rezultînd o creștere importantă dar pasageră, a concentrației proteinelor în sucul pancreatic. Unii autori sugerează și o acțiune de potențare asupra pancreoziminei, sau chiar stimularea într-o măsură mai restrînsă și a secreției enzimatice.

Secretina mai are și alte acțiuni, printre care aceea de a stimula secreția biliară și eliberarea de insulină, în timp ce asupra secreției gastrice exercită efect inhibitor. Efectele extrapancreatice ale secretinei nu vor fi prezentate aici.

Colecistokinina-Pancreozimina

Colecistokinina-pancreozimina (CCK-PZ), împreună cu secretina și gastrina, alcătuiesc triada clasică a hormonilor digestivi. În discrepanță cu secretina, cu gastrina ca și cu alți hormoni digestivi nou descoperiți, al căror rol a fost bine stabilit, cu-

noştinţele asupra fiziologiei şi fiziopatologiei CCK-PZ au rămas speculative. Această situaţie se datorează lipsei unor metode sensibile pentru determinarea hormonului şi faptului că este posibil ca pancreozimina, cel puţin în unele regiuni ale tractului digestiv, să acţioneze mai degrabă ca un neurotransmiţător decît ca hormon (59).

Istoria colecistokininei este mai veche decît a secretinei. Claude Bernard este primul care a observat că instilarea acidului clorhidric în duoden declanşează fluxul biliar. În 1903 Wertheimer precizează că răspunsul biliar persistă după secţionarea vagilor şi a simpaticului toracic şi un an mai tîrziu Fleig sugerează că prezenţa acizilor şi a săpunurilor în duoden eliberează o „sapocrinină" specifică, care ar stimula fluxul biliar. Dovezi experimentale pentru un mecanism hormonal al evacuării vezicului biliare la cîine au fost aduse de către Ivy şi Oldberg (49 a), care au denumit hormonul colecistokinină. Mai tîrziu Ivy, Drewyer şi Orndoff (1930) (49 b) şi Sandblom (1933) (87 a) aduc dovezi pentru existenţa mecanismului colecistokininic şi la om.

Independent de studiile asupra colecistokininei, în anul 1943 Harper şi Raper (47) extrag din mucoasa duodenală o substanţă care stimulează secreţia enzimatică a pancreasului şi pe care o denumesc pancreozimină. Semipurificarea acestei substanţe a fost efectuată mai tîrziu de către Crick, Harper şi Raper (1949) (26). Identitatea dintre colecistokinină (CCK) şi pancreozimină (PZ) a fost stabilită de către Mutt şi Jorpes, care au studiat structura polipeptidică a hormonului (68, 70, 71).

Din punct de vedere structural s-au descris două forme de CCK: prima, izolată din intestinul de porc, alcătuită din 33 de aminoacizi (fig. 121), iar a doua alcătuită din 39 aminoacizi, cu extindere hexapeptidică la NH_2-ul terminal. S-a stabilit identitatea între COOH-ul terminal al aminei tetrapeptidice a CCK şi cel terminal al amidei tetrapeptidice a gastrinei (fig. 121), observaţie interesantă întrucît aceste fragmente manifestă activitatea fiziologică integrală a hormonilor, structura asemănătoare a celor doi hormoni reflectînd probabil o origine ancestrală comună (58). Acţiunea colecistokinetică este conferită de gruparea tirozilsulfat din poziţia 27 (2, 66). S-a stabilit că octapeptidul COOH terminal din structura colecistokininei cu 33 de aminoacizi este de 2,5 ori mai activ decît întreaga moleculă. Ambele colecistokinine, atît tipul cu 33 de aminoacizi cît şi cel cu 39 de aminoacizi, conţin în poziţiile 9, 28 şi 31 trei reziduuri metionil uşor oxidabile, a căror integritate este decisivă pentru bioactivitatea şi imunoreactivitatea întregii molecule.

Colecistokinina este intens heterogenă, existînd pentru fiecare specie un număr de diferite forme moleculare, cu acţiuni biologice diferite. Intestinul conţine două colecistokinine, una mai mare decît CCK-39 şi cealaltă mai mică decît CCK-33 (81). Printre acestea predomină un component asemănător colecistokininei-8 (81, 83). În creier şi în intestin colecistokinina se găseşte sub 5 forme principale: componentul 1, care este mai mare decît CCK-33 şi decît CCK-39, componentul 2, cu dimensiuni asemănătoare cu CCK-33, componentul 3, care are dimensiuni intermediare între CCK-33 şi CCK-8, corespunzînd probabil CCK-12, componentul 4, corespunzînd probabil CCK-8, componentul 5, care corespunde COOH-lui terminal al amidei tetrapeptidice a CCK-4 (fig. 124). Fiecare component principal poate să existe sub forma unui număr de subcomponenţi, care comportă diferenţe chimice minore.

Aceste forme moleculare reprezintă forme diferite în modificările translatorii ale colecistokininei la nivelul ARN-ului.

Colecistokinina este localizată în organism în intestinul subțire și sistemul nervos. În intestin se găsește la nivelul duodenului și al segmentului jejunal proximal (primii 80 cm). În restul intestinului CCK este localizată la nivelul nervilor, în particular în plexul mienteric Auerbach și în plexul submucos Meissner. Nervii care conțin CCK inervează corpii celulari ganglionari care nu posedă imunoreactivitate de tip colecistokinină. În intestin predomină formele moleculare de CCK-8 și CCK-4 (tabelul XIV).

Colecistokinina deține la nivelul sistemului nervos rolul cel mai mare dintre toate polipeptidele, fiind localizată mai ales în regiunile neocorticale, care la om conțin 1—2 mg CCK-8 (81). Cantitatea de CCK din creier o depășește pe aceea din intestin (82), în creier producîndu-se cele mai mari cantități de CCK.

Dintre nervii periferici, conțin CCK nervii colonului, ai ileonului și, ocazional, unii nervi care inervează musculatura sau vezica urinară și regiunea distală a uterului. Pancreasul dispune de o inervație colecistokininică importantă, insulele și ganglionii conținînd o rețea densă de nervi colecistokininici terminali. CCK-4 este un

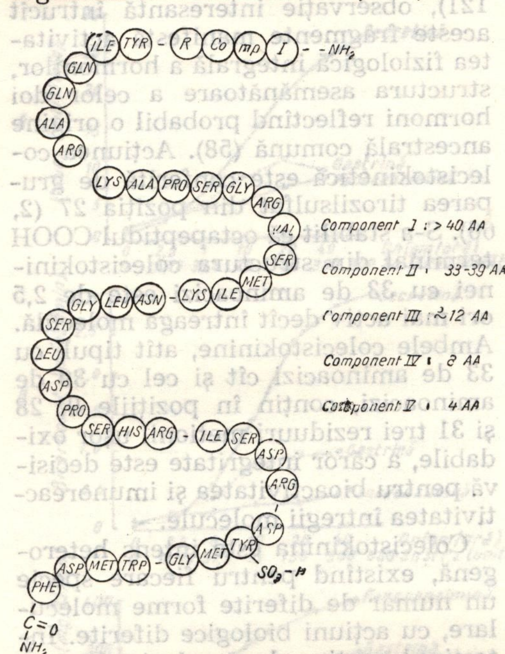


Fig. 124 — Structura aminoacidică a diverselor forme moleculare de CCK

TABELUL XIV

CONCENTRAȚIILE DIVERSELOR FORME MOLECULARE DE COLECISTOKININĂ ÎN INTESTINUL DE PORC

	Componenții colecistokininei				
	I	II	III	IV	V
Duoden					
proximal	451—205	509—183	137—40	588—219	8 220—3 180
mediu	314—147	650—115	179—64	739—186	10 740—3 410
distal	34—15	82—19	20—7	321—131	3 810—960
Jejun					
proximal	145—323	478—176	92—37	227—87	2 790—1 040
mediu	89—37	327—87	66—25	106—26	1 180—420
distal	3—1	16—6	6—2	8—2	108—51
Ileum					
proximal	1	1	1	27—11	291—92
mediu	1	1	1	14—6	113—17
distal	1	1	1	6—3	48—22

puternic stimulent al eliberării insulinei şi glucagonului, în timp ce exercită efecte neînsemnate asupra secreţiei pancreatice exocrine. CCK-8 are efecte antagoniste CCK-4.

Acţiunile fiziologice ale CCK

Agenţii eliberatori ai CCK sînt reprezentaţi de grăsimi, peptone, aminoacizi esenţiali (fenilalanina, tirozina, valina şi triptofanul), sulfatul de magneziu etc. Sistemul nervos vegetativ probabil că nu deţine nici un rol, deoarece evacuarea veziculei biliare şi secreţia pancreatică enzimatică persistă după vagotomie sau secţiunea simpaticului toracic. Între diverşii hormoni digestivi există puternice interacţiuni, gastrina şi, probabil, hormonii bombesin-„like" fiind responsabili pentru o parte din activitatea pancreoziminică.

Diversele forme moleculare al CCK precum şi ceruleina şi agenţii colinergici muscarinici, eliberează enzimele din celulele acinoase ale pancreasului printr-un proces de exocitoză a granulelor zimogene (51). CCK se fixează pe un receptor de membrană specific al celulei acinoase, fixarea însoţindu-se de eliberarea calciului fixat pe membrană şi de creşterea cGMP (25). Colecistokinina nu numai că nu stimulează adenilatciclaza, dar se pare că celulele acinului pancreatic conţin alţi receptori prin intermediul cărora CCK inhibează necompetitiv eliberarea de adenilatciclază provocată de secretină şi VIP (63).

Acţiunea esenţială a CCK asupra pancreasului exocrin se exercită la nivelul secreţiei. Sucul obţinut sub influenţa CCK este redus cantitativ, vîscos şi bogat în enzime, asemănător celui obţinut după stimularea extremităţii distale a pneumogastricului (fig. 123). După administrare venoasă de CCK, intensitatea maximă a secreţiei exopancreatice este obţinută la 15 minute. Perfuzia continuă de CCK determină o stimulare progresivă a secreţiei exopancreatice pentru ca după 30 minute să se obţină un platou al secreţiei enzimatice, care durează mai multe ore. Se pare că nici perfuzia prelungită, nici administrările repetate de CCK, nu permit obţinerea unei epuizări totale a secreţiei ecbolice.

Colecistokinina exercită şi efecte trofice de mare importanţă pentru dezvoltarea pancreasului (52). Pe lîngă acţiunile asupra pancreasului, CCK i se atribuie şi efecte asupra unor alte structuri digestive: reglează contracţiile veziculei biliare, ale sfincterului Oddi şi ale jejuno-ileonului.

Întrucît CCK stimulează secreţia pancreatică, evacuarea veziculei biliare şi motilitatea intestinală, ea poate fi implicată în bolile caracterizate prin perturbarea acestor funcţiuni. Astfel în pancreatite s-a evidenţiat un nivel sanguin crescut al CCK (48), iar în obezitate reducerea acesteia la nivelul sistemului nervos central (96). Eliberarea CCK în sînge în timpul digestiei reprezintă semnalul cel mai important de saţietate (37). Însăşi prezenţa hormonului la nivelul sistemului nervos central este o dovadă a rolului său esenţial în reglarea apetitului; administrarea i.v. CCK inhibează reflexul de alimentaţie la şoarece (73). În boala Huntington s-a observat o reducere importantă a concentraţiei CCK în *globus pallidus* şi în substanţa neagră (34).

Alţi hormoni digestivi

Gastrina endogenă

Gastrina endogenă eliberată de către mucoasa antrală în timpul prînzului are acţiune activatoare asupra secreţiei exopancreatice (19), putînd fi considerată ca un stimulent nor-

mal al secreției enzimatice pancreatice. Dozele de pentagastrină care produc un răspuns acid maximal (6 μg/kg) măresc și volumul și conținutul în bicarbonat și lipază al sucului pancreatic. La cîine s-a demonstrat o corelație liniară între log. dozei și volumul sucului, al proteinelor și bicarbonatului la stimularea prin gastrină (fig. 123), ceruleină și CCK, efectul molar relativ, în privința eliminărilor enzimatice, fiind de 1,0 pentru CCK, 2,8 pentru ceruleină și 0,25 pentru gastrină. La om G-17 pură produce un răspuns acid maximal în doză de 540 pmol/kg/oră și descărcarea maximă de tripsină și evacuarea colecistului la 60 pmol/kg/oră. După mese nivelul gastrinemiei atinge valori care produc un răspuns acid de 50% din cel maximal și, de aceea, se admite rolul fiziologic al gastrinei asupra pancreasului uman.

Glucagonul

Glucagonul posedă o acțiune inhibitoare asupra volumului și secreției enzimatice și hidrolatice a pancreasului.

Somatostatina

Somatostatina inhibează eliberarea multor hormoni, printre care: GH, insulină, glucagon, secretină, CCK și peptidul pancreatic. Somatostatina în doze mari poate bloca efectul CCK administrată i.v. asupra secreției enzimatice, dar rolul său fiziologic în controlul funcției pancreatice nu este încă precizat.

Polipeptidul pancreatic

Polipeptidul pancreatic, care nu seamănă ca structură biochimică cu hormonii cunoscuți și al cărui rol fiziologic nu este încă cunoscut la mamifere, crește după mese, după administrarea de HCl în duoden și după stimularea vagală, în doze mari inhibînd secreția enzimatică a pancreasului, în timp ce în doze mici inhibează răspunsul la secretină.

Chimodenina

Chimodenina, a cărui structură aminoacidică este cunoscută, ar stimula în mod specific la iepure secreția de chimotripsinogen. Această acțiune nu a fost însă confirmată și de aceea rolul său rămîne încă necunoscut.

Din cele menționate reiese că pancreasul se găsește sub influența unui sistem endocrin complex, din care se cunosc numai cîteva verigi. În tabelul XV sînt sumarizați principalii hormoni care controlează secreția pancreatică.

Reglarea nervoasă

Reglarea nervoasă este realizată atît de parasimpatic cît și de simpatic, în plus fiind demonstrată și intervenția unui mecanism colinergic local, independent de inervația vagală.

Inervația parasimpatică

Inervația parasimpatică a pancreasului controlează în special secreția enzimatică și are efect redus asupra secreției de bicarbonat. Stimularea electrică a vagului provoacă în general secreția unei mici cantități de suc pancreatic bogat în enzime, efect datorat descărcării atît de acetilcolină cît și de gastrină. Dar volumul și secreția de bicarbonat cresc și atunci cînd este exclus acidul din duoden, demonstrînd prezența unor cantități

CONTROLUL HORMONAL AL SECREȚIEI PANCREATICE
(REPRODUS DUPĂ SNODGRASS P. J., 1979)

Hormon	Origine	Stimuli pentru eliberare	Celulă pancreatică țintă	Mesager secundar	Efectul asupra pancreasului exocrin
Secretina	Duoden Celule S	pH duodenal $>4,5$ și lungimea intestinului acidificat, bilă în duoden	Cel. acinoase, centroacinoase; celule ductale pancreatice și ale ducturilor biliare	cAMP	Secreție de bicarbonat și apă (+++), potențează CCK
(VIP)	Intestin? Cel. H; Cel. D. pancreatice	Mecanismele fiziologice de eliberare necunoscute; posibil hormon tisular local	Celule ductale, celule acinoase	cAMP	Secreție de bicarbonat și apă (+); în doze mari vasodilatație, relaxarea mușchiului neted, creșterea efectului CCK
Glucagon	Cel. A din insulele pancreatice	Hipoglicemie, secretina, CCK, GIP	Celule ductale, celule acinoase	cAMP	Inhibează secreția enzimatică și volumul sucului
CCK	Duoden, jejun, cel. I	Aminoacizi esențiali, mai ales phe, met, val; HCl în duoden pH<3 acizi grași, săpunuri, Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}. Sărurile biliare inhibează eliberarea	Celule acinoase	Ca^{2+}	Mărește sinteza și secreția enzimatică (+++), potențează secretină, stimulează hiperplazia acinoasă
Gastrina	Antrul gastric, duoden, cel. G	Antru sau duoden pH >3, stimulare vagală postganglionară	Celule acinoase	Ca^{2+}	Mărește secreția enzimatică (+), potențează secretina
Acetilcolina	Fibre colinergice postganglionare	Stimularea nucleului vagal prin semnele de la SNC miros, gust, hipoglicemie; reflexe locale (distensia gastrică)	Celule acinoase	Ca^{2+}	Mărește sinteza și secreția enzimatică (+++)
Somatostatina	Insule pancreatice, antrul gastric, intestin sup. cel. D.	Probabil hormon tisular local; factori de eliberare necunoscuți	?	?	Inhibează eliberarea de secretină și CCK și răspunsul volumului la secretină
(Polipeptidul pancreatic)	Cel. non-insulare D, Cel. acinoase și ductale	Prînzul mixt gastric și HCl duodenal, probabil CCK, secretina, hipoglicemia insulinică	Celule acinoase	?	Deprimă secreția enzimatică; dozele mici măresc și cele mari inhibează răspunsurile secretinice.
(Chymodenina)	?	Necunoscuți	Celule acinoase	?	Stimulare specifică a secreției de chimotripsinogen.

* Hormonii în paranteză nu s-a dovedit că ar avea un rol fiziologic în secreția pancreatică.

reduse de secretină, care sînt potențate de către acetilcolină și gastrină. La cîinele cu esofagogastrostomie și fistulă pancreatică, „prînzul fictiv" produce o secreție promptă de suc pancreatic bogat în enzime, la fel ca și hipoglicemia insulinică, efecte abolite de vagotomie. Efectul secretor al stimulării vagale poate fi blocat de atropină, care interferează transmiterea impulsului de la neuronul parasimpatic postganglionar la celula efectoare, precum și de către hexametoniu, care blochează transmiterea de la neuronul pre- la cel postganglionar. De altfel acetilcolina exercită efecte stimulatoare asupra secreției enzimatice și *in vitro*, producînd depolarizarea și degranularea celulelor zimogene. CCK provoacă de asemenea stimularea secreției pancreatice, dar efectul său nu este modificat nici de atropină și nici de hexametoniu, demonstrînd că stimulii nervoși și cei hormonali acționează prin receptori diferiți de pe celulele acinoase. Vagotomia tronculară reduce cu 90% secreția pancreatică de bicarbonat ca răspuns la alimentare și cu 50% secreția de enzime, cea mai mare parte a efectului fiind realizată în faza intestinală a secreției, în schimb, vagotomia nu influențează secreția pancreatică bazală sau stimulată, cînd aceasta este redusă de către atropină.

Cercetări efectuate pe oameni după vagotomie cu piloroplastie sau gastroduodenostomie au demonstrat scăderea descărcărilor enzimatice bazale, precum și scăderea eliberării de secretină sub influența HCl și a descărcărilor de CCK declanșate de aminoacizi și acizi grași, dovadă a scăderii sensibilității mucoasei duodenale la stimulii alimentari. Deși descărcările enzimelor pancreatice după un prînz de probă sînt diminuate la acești pacienți, dozele mari de secretină și CCK produc un răspuns secretor normal. Aceste rezultate ar putea fi atribuite fie întreruperii, prin vagotomie, a activității bazale a vagului, necesară pentru eliberarea optimă de secretină și CCK, fie intervenției unui mecanism reflex vago-vagal care mediază parțial efectele stimulilor gastrici sau intestinali asupra pancreasului. S-a demonstrat pe cîine că destinderea fundusului gastric cu un balon produce creșterea volumului și conținutului enzimatic al sucului pancreatic, efect care dispare după vagotomie și se produce din nou după cîteva săptămîni, ca urmare a unor căi reflexe locale independente de inervația vagală. Alte cercetări experimentale au demonstrat că răspunsul unei porțiuni de pancreas transplantat la stimulii intestinali nu este modificat nici de vagotomie și nici de atropinizare.

Inervația colinergică locală se pare că ar fi necesară pentru ca hormonii să-și poată realiza efectul lor stimulant.

Inervația simpatică

Inervația simpatică exercită efecte variate asupra secreției pancreatice. Ca și în cazul stomacului, stimularea simpaticului poate influența secreția pancreatică și prin modificări ale fluxului sanguin al glandei, precum și prin efecte asupra ducturilor. Secționarea nervilor splanhnici mărește debitul secretor postsecretinic, iar stimularea electrică a acestui nerv sau ingestia de noradrenalină inhibează secreția pancreatică prin efect direct asupra celulelor acinare și efect vasodilatator, potențat de secretină și CCK. După alți autori efectul vasodilatator hormonal, care nu este abolit de antihistaminice, antiserotoninice, atropină sau blocanți adrenergici α sau β, s-ar datora activării sistemului kininelor, ca și în cazul glandelor salivare.

Descrierea separată a mecanismelor hormonale şi nervoase care controlează secreţia pancreatică, nu înseamnă că acestea acţionează independent unul de celălalt. Concluziile diverselor studii sînt că mecanismele colinergice contribuie la acţiunea stimulantă a secretinei asupra secreţiei pancreatic, dar nu este sigur dacă acest mecanism este independent de vag. În schimb, există puţine dovezi că şi eliberarea de CCK ar cuprinde un mecanism colinergic. Vagul intervine în controlul secreţiei pancreatice şi prin stimularea descărcărilor de gastrină. Nu s-a putut încă stabili o potenţare a mecanismelor neurale şi hormonale asupra secreţiei pancreatice.

Fazele secreţiei pancreatice

Secreţia pancreatică bazală

Secreţia pancreatică bazală este foarte redusă la om (2—10 ml/oră) şi prezintă variaţii aproximativ orare, legate probabil de o activitate nervoasă. În inaniţie concentraţia bicarbonatului în secreţia pancreatică bazală este egală cu cea plasmatică, iar concentraţia enzimelor este doar de 1/10 din cea a răspunsului maximal al fazei cefalice, dovadă a existenţei unui tonus vagal de repaus.

Alimentarea declanşează o secreţie pancreatică puternică, împărţită clasic, similar celei gastrice, în 3 faze: cefalică, gastrică şi intestinală. Aceste faze, a căror importanţă relativă nu este precizată, au la bază mecanismele hormonale şi nervoase descrise anterior.

Faza cefalică

Faza cefalică este declanşată de aceiaşi excitanţi condiţionaţi şi necondiţionaţi care declanşează şi secreţia gastrică „de apetit" (vederea, mirosul, masticaţia unei mîncări apetisante, deglutiţia), iar experimental poate fi reprodusă prin „prînzul fictiv", hipoglicemia insulinică sau prin 2-deoxiglucoză, stimularea vagală. Secreţia pancreatică din faza cefalică debutează la 2—3 minute după ce a acţionat excitantul condiţionat sau necondiţionat şi are un conţinut enzimatic foarte bogat, care îi conferă o importanţă fiziologică deosebită.

Mecanismul fazei cefalice este predominant vagal, deoarece ea nu mai apare după vagotomie bilaterală sau atropinizare. Declanşată prin descărcarea de acetilcolină din terminaţiile pancreatice ale nervilor vagi, faza cefalică este întreţinută de descărcările de gastrină, produse de asemenea prin intermediul vagului. La rîndul său, gastrina stimulează secreţia acinilor pancreatici, fie direct, fie prin activarea secreţiei acide a stomacului, care ajunsă în duoden provoacă descărcarea de secretină, intensificînd secreţia de bicarbonat de către celulele ductale (fig. 125). La cîine faza cefalică este răspunzătoare pentru aproximativ 20% din secreţia pancreatică postalimentară, dar la om importanţa acestei faze nu a fost încă precizată.

Faza gastrică

Faza gastrică, provocată de prezenţa alimentelor în stomac, este mediată de mecanisme care au acţionat şi în faza cefalică. Iniţial intervin mecanisme reflexe vago-vagale, declanşate de distensia peretelui gastric, care influenţează funcţia secretorie pancreatică, atît direct, cît mai ales prin stimularea secreţiei de gastrină, hormon care deţine rolul principal în această fază. Deoarece gastrina are structură chimică şi ac-

țiune asemănătoare cu cele ale CCK, descărcarea masivă de gastrină, atunci cînd alimentele ajung în regiunea antrală, va produce o secreție pancreatică bogată în enzime.

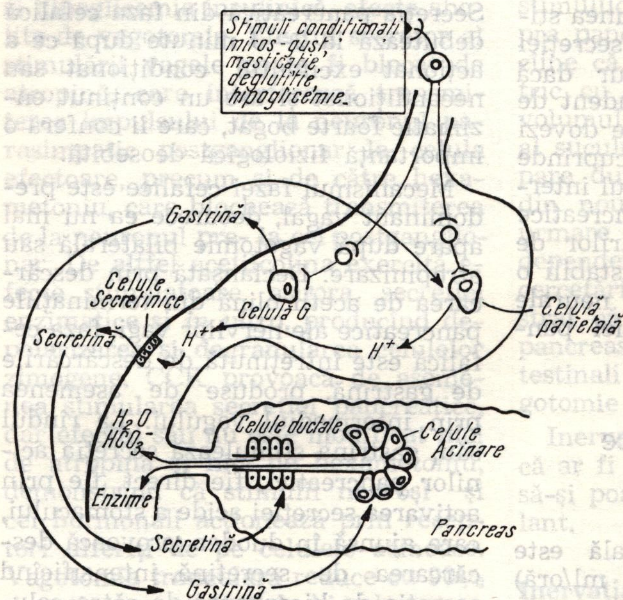


Fig. 125 — Schema mecanismelor fazei cefalice a secreției pancreatice (reprodusă după Johnson E. D., 1977).

Faza intestinală

Faza intestinală începe odată cu ajungerea chimului gastric în duoden și se realizează prin acțiunea sinergică hormonală și colinergică, prima deținînd rolul principal (fig. 126). Această fază, care realizează aproape 80% din răspunsul secretor postalimentar, este caracterizată prin secreția unui suc pancreatic perfect adecvat, prin mecanisme încă insuficient cunoscute, față de aciditatea chimului gastric și de influențele exercitate de constituenții rației asupra acidității gastrice. Astfel, la cîinele cu fistulă pancreatică administrarea de pîine, carne și lapte arată că pîinea, la fel ca și la stomac, produce cea mai abundentă secreție, carnea determină o secreție mai redusă, deoarece HCl este tamponat de substanțe din carne, ceea ce are ca urmare diminuarea descărcărilor duodenale de secretină, iar laptele dă o secreție și mai redusă, mai ales datorită lipidelor pe care le conține și care stimulează secreția de secretină. Stimulii care provoacă descărcările hormonale sînt reprezentați de aciditatea gastrică, sub influența căreia se eliberează din celulele endocrine secretina care acționează asupra celulelor ductulilor stimulînd secreția de bicarbonat și apă, iar secreția componentei proteice (enzimatice) de către celulele acinoase se află sub controlul CCK, descărcată sub influența grăsimilor și a produșilor digestiei proteinelor. Printr-un mecanism încă insuficient precizat vagotomia diminuează profund răspunsul enzimatic.

În timpul unui răspuns secretor pancreatic normal numai bulbul și duodenul proximal sînt acidificate suficient și doar pe o scurtă perioadă de timp, de aceea s-a pus în discuție dacă un prînz obișnuit poate declanșa cantitățile de secretină necesare pentru a produce secreția corespunzătoare de apă și bicarbonați. Dacă pH-ul duodenal nu scade sub 5, răspunsul secretor pancreatic este de tip CCK (volum redus, cu conținut enzimatic bogat), iar scăderea pH ușor sub pragul de descărcare a secretinei (4,5) este urmată de o secreție pancreatică cu volum și conținut de bicarbonat maximale. Aceste constatări demon-

strează că efectele unor mici cantități de secretină sînt potențate de CCK. Dar și efectele CCK sînt potențate de secretină, fenilalanină (puternic stimulator al descărcărilor de CCK) infuzată în intestin singură determină un răspuns secretor redus, iar infuzată concomitent cu mici cantități de secretină injectate i.v. provoacă un răspuns secretor maximal. În condiții fiziologice volumul și secreția pancreatică de bicarbonat sînt deci rezultatul unor cantități crescute de CCK, care potențează efectul unor mici cantități de secretină descărcate din celulele duodenale sub influența acidității chimului.

CCK, principalul stimulent al secreției enzimatice pancreatice, se eliberează sub influența prezenței în primii 90 cm ai intestinului subțire a aminoacizilor (în special fenilalanină, metionină și valină), a unor peptide (tripeptide conținînd glicină și unele peptide cu cel puțin 4 aminoacizi) și a acizilor grași cu mai mult de 8 C (în special acizii lauric, palmitic, stearic și oleic). Secretina stimulează secreția enzimatică a pancreasului declanșată de CCK, după cum și CCK stimulează secreția hidrolatică declanșată de secretină.

Sistarea secreției pancreatice

Sistarea secreției pancreatice este rezultatul atît al epuizării stimulilor declanșatori, odată cu terminarea evacuării stomacului, cît și al acțiunii unor mecanisme inhibitoare care acționează prin *feedback* negativ. Prezența unei fistule prin care se pierde suc pancreatic activează secreția exopancreatică, ca urmare a lipsei unor factori inhibitori, sau a unor factori stimulatori eliberați din

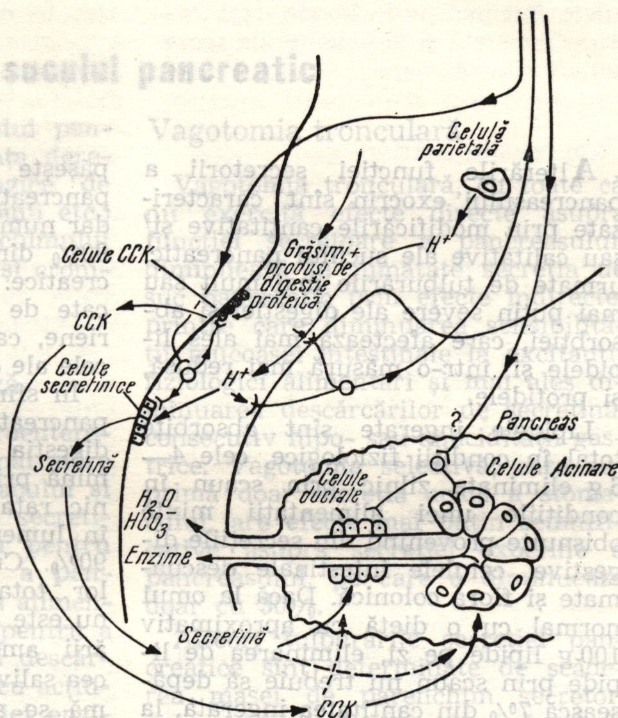


Fig. 126 — Schema mecanismelor fazei intestinale a secreției pancreatice (reprodusă după Johnson E. D., 1977).

mucoasa intestinală la contactul cu sucul pancreatic sau cu anumiți produși rezultați sub acțiunea acestuia. Efectul inhibitor ar putea fi exercitat de proteazele din sucul pancreatic (tripsină, chimotripsină), după cum reiese din constatarea că la pacienții cu pancreatită cronică, la care secreția enzimatică este redusă, concentrația plasmatică a CCK este crescută. Efectul inhibitor s-ar realiza atît pe cale hormonală (glucagon, enteroglucagon etc.), cît și pe calea unor reflexe avînd drept cale eferentă fibre simpatice.

FIZIOPATOLOGIA FUNCŢIEI SECRETORII A PANCREASULUI EXOCRIN

Alterările funcţiei secretorii a pancreasului exocrin sînt caracterizate prin modificările cantitative şi/sau calitative ale sucului pancreatic, urmate de tulburările mai mult sau mai puţin severe ale digestiei şi absorbţiei, care afectează mai ales lipidele şi, într-o măsură mai redusă, şi protidele.

Lipidele ingerate sînt absorbite total în condiţii fiziologice, cele 4—6 g eliminate zilnic prin scaun în condiţiile unei alimentaţii mixte obişnuite provenind din secreţiile digestive, celulele intestinale descuamate şi flora colonică. Dacă la omul normal cu o dietă cu aproximativ 100 g lipide pe zi, eliminarea de lipide prin scaun nu trebuie să depăşească 7% din cantitatea ingerată, la pacienţii cu insuficienţă exopancreatică severă aproximativ 2/3 din grăsimile ingerate nu pot fi absorbite şi se elimină prin scaun, provocînd diaree cu steatoree (pierderi lipidice de peste 30 g/zi). La aceşti pacienţi, în lichidul aspirat din jejun 75% din lipide se află sub formă de grăsimi neutre şi 25% ca acizi graşi, iar în scaun 30% din lipide se găsesc ca trigliceride şi 70% au fost degradate în colon sub influenţa lipazelor bacteriene şi fungice.

Digestia şi absorbţia protidelor suferă de asemenea la pacienţii cu insuficienţă pancreatică severă, dar mult mai puţin comparativ cu lipidele. Astfel, conţinutul în N al scaunului, care la un om normal nu depăşeşte 2 g pe zi, în insuficienţele pancreatice severe este mai crescut, dar numai după ce s-a pierdut peste 90% din secreţia de proteaze pancreatice. Rezultatele sînt însă falsificate de prezenţa proteazelor bacteriene, care au activităţi similare cu cele ale chimotripsinei.

În sfîrşit, pacienţii cu insuficienţă pancreatică severă au şi tulburări în digestia amidonului, la cei care elimină prin scaun 12—50 g lipide zilnic rata de hidroliză a amidonului în lumenul jejunal fiind redusă cu 90%. Cu toate acestea, capacitatea lor totală de a utiliza amidonul nu este alterată, nu din cauza suplеării amilazei pancreatice de către cea salivară, deoarece aceasta din urmă se află doar în cantităţi foarte mici în lumenul duodenal, ci pentru că în sucul pancreatic se secretă obişnuit cantităţi foarte mari de amilază şi 10% din enzima secretată poate hidroliza complet amidonul ingerat.

Rezerva morfofuncţională pancreatică este deci foarte mare şi, ca urmare, numai leziunile sau rezecţiile pancreatice care scot din funcţie 8—9/10 din masa parenchimatoasă totală vor determina tulburări digestive şi de absorbţie. Cercetările efectuate au arătat că la pacienţii la care a fost exirpat 75% din pancreas, concentraţia lipazei în conţinutul jejunal a fost de 70% din normal şi steatoreea nu a fost observată chiar cu un regim bogat în lipide, în timp

ce la cei cu pancreatectomie de 95%, la care nu se putea demonstra prezența de țesut pancreatic funcțional, conținutul lipazei în jejun era doar de 1/10 din valoarea medie de la normali și, la o dietă cu 85—130 g lipide zilnic, absorbeau între 60 și 90% din lipidele ingerate.

Insuficiența secretorie pancreatică poate fi consecința unor tulburări de secreție sau de excreție a sucului pancreatic.

Tulburările secreției sucului pancreatic

Tulburările secreției sucului pancreatic sînt uneori consecința dereglării mecanismelor fiziologice de reglare (gastrectomii, vagotomii etc.) sau a scăderii masei parenchimului secretant (pancreatite acute și cronice, mucoviscidoză).

Rezecția gastrică cu gastroenteroanastomoză

Rezecția gastrică cu gastroenteroanastomoză suprimă în cea mai mare parte secreția acidă a stomacului și prin aceasta descărcarea de secretină — hormonul răspunzător pentru secreția hidro-bicarbonatată a pancreasului. Dar, prin faptul că alimentele nu mai stau în stomac pentru a fi parțial digerate, suferă și descărcarea de CCK — hormonul cu acțiune stimulantă asupra secreției enzimelor sucului pancreatic. În sfîrșit, antrectomia suprimă sursa de gastrină — hormon care, avînd o structură biochimică asemănătoare cu aceea a CCK, exercită și efecte pancreatostimulante, fiind răspunzător în mare parte de secreția pancreatică din faza gastrică. Suprimarea principalilor hormoni digestivi care controlează în condiții fiziologice secreția pancreasului va avea efecte negative asupra acestui proces și, ca urmare a insuficienței funcționale pancreatice, se vor instala tulburări de digestie și absorbție, în special lipidice, urmate de diaree cu steatoree, tulburări care dețin un rol principal în denutriția ce se instalează uneori după asemenea intervenții.

Vagotomia tronculară

Vagotomia tronculară, cu toate că nu exercită efecte directe asupra funcției secretoare a pancreasului, diminuează la jumătate secreția de suc pancreatic prin efecte indirecte, printre care diminuarea sensibilității mucoasei intestinale la excitanții fiziologici alimentari și mai ales diminuarea descărcărilor de secretină, consecutiv hipo- sau anacidității gastrice. Vagotomia selectivă, care suprimă doar secreția acidă a stomacului, are efecte mai puțin semnificative asupra secreției exocrine a pancreasului, pe care o diminuează doar cu 30%.

Alteori tulburările secreției pancreatice sînt determinate de scăderea masei de parenchim secretor, consecutiv atrofiei și sclerozei acino-canaliculare, care pot avea două mecanisme de producere:

— autodigestia glandulară prin activarea anormală a enzimelor în pancreas, urmată de leziuni inflamatorii acute, cu necroză și hemoragii parenchimatoase (pancreatite acute), sau de leziuni inflamatorii subacute repetate, care determină distrugerea progresivă a parenchimului secretor și înlocuirea lui cu țesut de scleroză (pancreatitele cronice);

— insuficiența secretorie exocrină, în care atrofia cronică a glandei exocrine este consecința distrugerii acinare și a obstrucției canaliculare, antodigestia fiind absentă (mucoviscidoza sau fibroza chistică).

În ambele cazuri, ca urmare a diminuării cantitative a sucului pancreatic și a scăderii conținutului său enzimatic și în bicarbonat, se produc maldigestie, malabsorbție și malnutriție. În general, în aceste condiții insulele sînt mai puțin lezate, deși uneori se constată și deficiențe ale secreției insulinice.

Pancreatita acută

Pancreatitele acute sînt inflamații acute necrotico-hemoragice sau edematoase ale pancreasului, care se manifestă pe plan clinic prin marea dramă a pancreasului, descrisă de Dieulafoy, iar anatomopatologic prin leziuni edematoase și/sau necrotico-hemoragice. În forma hemoragică pancreatitele acute amenință chiar viața și necesită instituirea unui tratament prompt și intensiv.

Frecvența bolii este evaluată la 56 de cazuri la un milion de locuitori, iar în țara noastră la 77 cazuri la un milion locuitori, raportul între femei și bărbați fiind de 3/2 (18). Deși pancreatita acută interesează toate vîrstele, frecvența cea mai mare la bărbați se observă între 30—40 de ani, iar la femei între 50—60 de ani. În literatură vîrsta medie este calculată la 55 de ani, iar riscul maxim al bolii la 50 de ani.

Etiologia pancreatitei acute

Etiologia pancreatitei acute recunoaște drept factori majori litiaza biliară (40—45%) și etilismul cronic.

Repartizarea geografică a pancreatitei acute se suprapune cu cea a litiazei biliare, subliniind rolul etiologic al acesteia. În Europa litiaza biliară deține primul loc, în timp ce în America este pe locul secund, după etilism. Incidența pancreatitei acute este mai mare la bolnavii cu litiază coledociană (13%), decît la cei cu calculi veziculari (3,6%) (56). Pe un lot de 1 450 pancreatite acute de cauză biliară, litiaza veziculară este semnalată în 72% din cazuri, litiaza coledociană în 20%, calculii inclavați în papilă în 2% și colecistita nelitiazică în 8% (39). Episodul acut pancreatic coincide adesea cu mobilizarea calculilor, aceștia fiind descoperiți în fecale. Litiaza biliară intervine în patogenia pancreatitei acute, atît prin factori toxici (calitatea bilei, toxinele bacteriene, sărurile biliare deconjugate etc.), cît și prin factori mecanici (distensia oddiană, trecerea unor mici calculi în ampula Vater favorizînd un reflux tranzitoriu etc.).

Rolul alcoolismului în producerea pancreatitei acute e te dificil de stabilit. Cercetările americane, sudafricane și australiene îl plasează pe primul loc, cu o frecvență de 70%. Pe un lot de 300 de cazuri verificate chirurgical, etilismul cronic a fost prezent în 20% din cazuri (33, 36). Alcoolul administrat acut stimulează secreția gastrică și astfel diminuează pH-ului duodenal, antrenînd creșterea secreției pancreatice pe cale secretinică; de asemenea, alcoolul determină hipertonie oddiană și creșterea trigliceridemiei. Asocierea acestor factori ar putea explica producerea unei pancreatite acute, dar, pînă în prezent, nu s-a putut demonstra că intoxicația alcoolică acută ar putea fi responsabilă de determinarea unei pancreatite acute la un individ sănătos.

Dintre factorii etiologici de importanță mai minoră menționăm, în primul rînd, intervențiile chirurgicale, care răspund de 6% din totalitatea pancreatitelor acute. Riscul cel mai mare revine intervențiilor chirurgicale pe pancreas, căi biliare sau stomac. În determinarea pancreatitei postoperatorii se acordă rolul major traumatizării directe a

pancreasului sau/și papilei sau alterării vascularizației pancreatice. Mai dificil de explicat sînt pancreatitele acute survenite după intervenții chirurgicale extradigestive: tiroidectomie, intervenții pe prostată și vezica urinară, mastoidectomie, suprarenalectomie, transplant de rinichi, aortografie translombară, precum și după fracturi craniene, fracturi ale membrelor, electrocutare etc. Aceste circumstanțe etiologice atît de variate, situate la distanță de pancreas, acționează probabil pe cale neuroreflexă.

Traumatismele abdominale, mai ales cele nepenetrante, sînt cauza a 1—2% din pancreatitele acute. Hiperparatiroidismul, probabil prin intermediul hipercalcemiei, se poate complica cu pancreatită acută în 6—7% din cazuri. Obstrucția neoplazică sau parazitară a canalelor pancreatice este și ea incriminată în determinarea pancreatitei acute, pe un lot de 246 cancere primitive de pancreas și 9 ampulome pancreatita acută fiind observată în 11% din cazuri. O malformație congenitală — pancreasul divizat — expune și ea la pancreatită acută, datorită faptului că segmentul cel mai voluminos al pancreasului, respectiv segmentul dorsal, este drenat prin canalul accesoriu, avînd calibrul disproporționat de mic față de volumul glandei pe care o deservește. Pe un lot de 33 de cazuri de pancreas divizat, diagnosticat prin endoscopie, pancreatita acută a fost observată în 14 cazuri. Rolul patologiei duodenale în declanșarea pancreatitei acute nu este bine demonstrat. În cateterizarea endoscopică a papilei, pancreatita acută a fost observată în 1,3% din cazuri, riscurile crescînd atunci cînd la cateterizarea papilei se adaugă opacifierea pancreasului.

Examenul necropsic în pancreatita acută evidențiază adesea leziuni vasculare, de aceea se admite că o parte din pancreatitele idiopatice se datorează acestei cauze. Lucrări experimentale au demonstrat rolul leziunilor vasculare în determinarea pancreatitei acute, iar pancreatitele localizate pot apare în orice formă de vasculită care obstruează fluxul sanguin (periarterita nodoasă, lupusul eritematos sistemic, boala Behçet, purpura trombotică trombocitopenică).

Rolul factorilor infecțioși (febră tifoidă, scarlatină, meningită, viroze) nu poate fi contestat, dar responsabilitatea agenților virali (oreion, coxsackie B, virusurile Echo) este mai bine dovedită. Efectuîndu-se investigații virusologice la 91 bolnavi cu pancreatită acută, s-a descoperit prezența unei infecții enterovirale în 18 cazuri (19,5%). În acest studiu s-au identificat următoarele tipuri de tulpini de virus: coxsackie B_2, B_3, B_5, ECHO-6-11-12-30 (19). Veninurile de șerpi și de scorpioni sînt capabile să reproducă experimental pancreatita acută, asemenea cazuri fiind observate și în clinica umană. Veninul scorpionului Tityus Trinitatis crește concentrația enzimatică a sucului pancreatic și declanșează contracții ale sfincterului Oddi.

Medicamentele susceptibile să declanșeze pancreatită acută sînt multiple, dintre ele se menționează: cortizonicele, estrogenii, diureticele tiazidice, paracetamolul, meprobamatul, heroina, contraceptivele, izoniazida, tiouracilul, anticoagulantele de sinteză, dezoxicorticosteronul, imunosupresoarele etc. Leziunile inflamatorii pancreatice în curele prelungite de cortizon ar putea să atingă 25%, iar durerile abdominale din timpul corticoterapiei s-ar datora de cele mai multe ori pancreatitei edematoase, a cărei instalare ar fi favorizată de modificarea bruscă a posologiei.

Dintre factorii etiologici incerți se menționează: sarcina, diabetul, ul-

TABELUL XVI

CAUZELE PANCREATITEI ACUTE (REPRODUS DUPĂ SNODGRASS P. J., 1979)

Calculoză biliară cu sau fără calculi în canalul comun
Traumatisme penetrante sau nu
Status postoperator
Ulcer peptic penetrant în pancreas
Hiperlipoproteinemie tip 1 sau 5
Hipercalcemie, în special hiperparatiroidism
Ereditar, cu sau fără aminoacidurie
Droguri
Parotidită epidemică, hepatită infecţioasă
Virus Coxsackie B
Mycoplasma pneumoniae
Embolism ateromatos
Vasculită (lupus sistemic, periarterită nodoasă)
Purpura trombotică trombocitopenică
Boala Behçet
Tumori primare
Tumori metastatice
Ascaridioză a arborelui biliar
Muşcături de scorpion
Hipotermie
Idiopatică

cerul gastro-duodenal, metropatiile, hipotermia, tumorile primitive şi metastazele pancreatice, obstrucţia canalelor mari prin ascarizi etc.

În tabelul XVI sînt prezentate cauzele principale ale pancreatitei acute, aproximativ în ordinea frecvenţei lor (reprodus după Snodgrass P.J., 1979).

Patogenia pancreatitei acute

Patogenia pancreatitei acute recunoaşte drept factor central extravazarea sucului pancreatic şi activarea enzimelor proteolitice şi lipolitice, ca rezultat al intervenţiei unor agresiuni diverse (canaliculară, vasculară, alergică, infecţioasă. nervoasă, traumatică) (fig. 127). La extravazarea sucului pancreatic participă două mecanisme: unul care acţionează dinăuntru în afară, prin creşterea permeabilităţii acinilor sau prin ru-

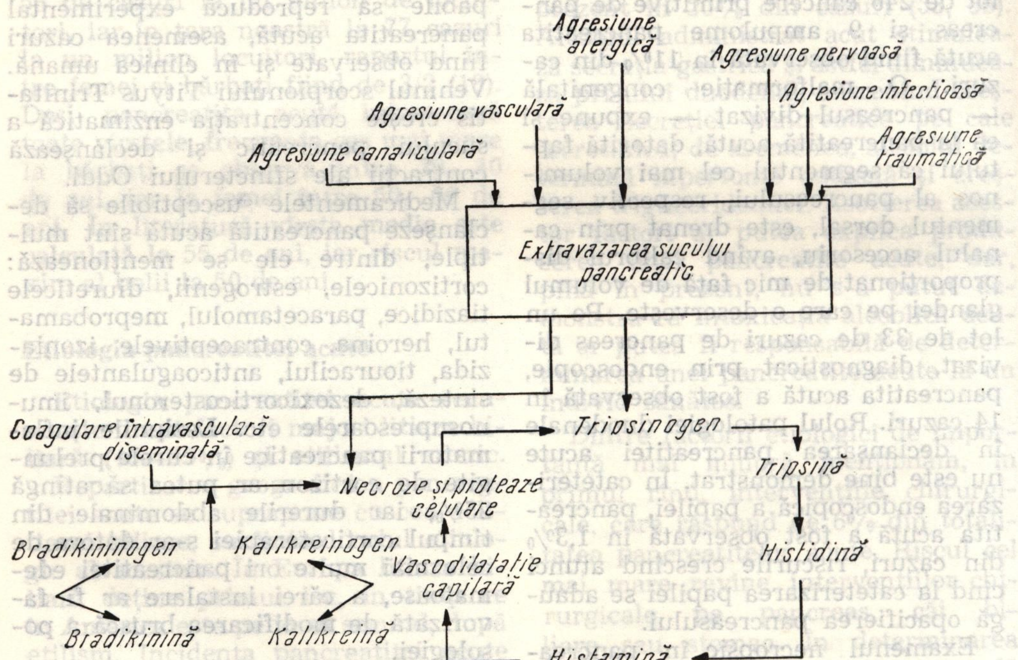


Fig. 127 — Schema patogeniei pancreatitei acute.

perea canalelor excretoare sublobulare şi celălalt care intervine din afară înăuntru, prin reflexe neurocapilare, determinînd ischemie şi necroză.

Leziunea iniţială ar fi localizată la nivelul epiteliului canalicular, astfel secreţia enzimatică, ajungînd în ţesutul interstiţial între celulele de înveliş, produce o inflamaţie fără necroză — pancreatita edematoasă. Ulterior, enzimele produc ruptura barierei acinovasculare, urmată de necroză celulară hemoragică — pancreatita hemoragică. Perturbările vasomotorii sînt întreţinute şi exacerbate de activarea sistemelor kalikreinogen-kalikreină şi bradikininogen-bradikinină. Aceleaşi mecanisme intervin şi în determinarea coagulării intravasculare diseminate, care încheie cercul vicios, agravînd leziunile ischemico-necrotice. Această coagulare poate traduce o hipercoagulabilitate reală, o hipocoagulabilitate cu hipercoagulabilitate reziduală sau o hipocoagulabilitate însoţită de fibrinoliză.

Eliberarea şi/sau activarea tripsinei contribuie la activarea elastazei, fosfolipazei şi a lipazei. Elastaza este o enzimă proteolitică puternică, care degradează fibrina, insulina şi alte proteine şi este singura enzimă care hidrolizează elastina din tunica medie a peretelui vascular, favorizînd hemoragiile. În activarea fosfolipazei A şi a lipazei, pe lîngă tripsină, mai intervin sărurile biliare. Fosfolipaza A mediază transformarea lecitinei în lizolecitină, iar acesta din urmă determină necroza membranelor celulare.

Importanţa patogenetică a lizolecitinei pare a fi demonstrată de faptul că pancreasul uman normal conţine doar urme de lizolecitină, în timp ce în pancreatita acută se găseşte lizolecitină liberă în mari concentraţii. Celulele acinoase distruse eliberează noi enzime, încheind cercul vicios al autodigestiei (fig. 128).

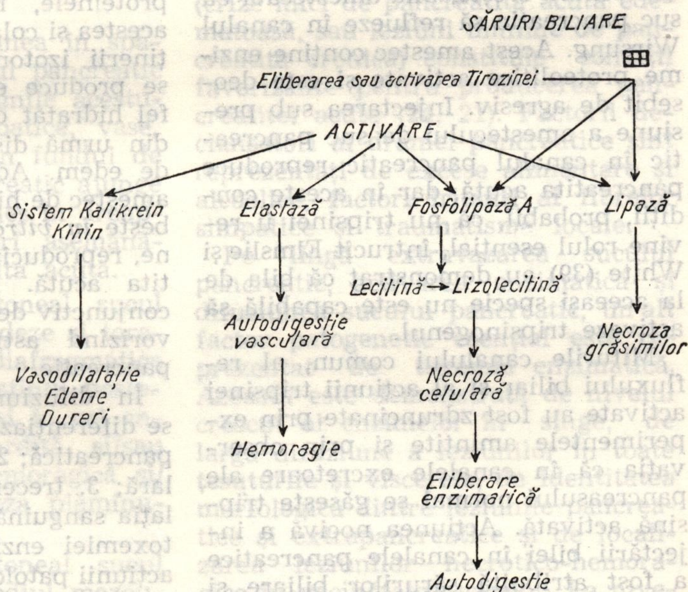


Fig 128 — Schema mecanismelor autodigestiei pancreatice.

Rolul agresiunii canaliculare a fost demonstrat pe plan experimental prin injectarea substanţelor străine în canalul Wirsung şi prin reprodu-

cerea unor procedee care favorizează refluxul biliar sau al sucului duodenal în canalele pancreatice. Dintre numeroasele modele de anastomoză bilio-pancreatică propuse nu au reușit să reproducă pancreatita acută decît varianta Stein și Powers (78), procedeu prin care se realizează o hiperpresiune biliară sub acțiunea morfinei. În mod normal regimul presional în sistemul biliar este mai redus decît în sistemul pancreatic, această diferență, cel puțin în condiții normale, împiedicînd refluxul bilio-pancreatic. În caz de obstacol la nivelul ampulei bilio-pancreatice, Elliot (31), sugerează că într-un prim timp sucul pancreatic refluează în arborele biliar, determinînd colecistita de origine pancreatică (44), pentru ca ulterior, pe măsură ce presiunea biliară crește, bila amestecată cu suc pancreatic să reflueze în canalul Wirsung. Acest amestec conține enzime proteolitice activate și este deosebit de agresiv. Injectarea sub presiune a amestecului de suc pancreatic în canalul pancreatic reproduce pancreatita acută, dar în aceste condiții, probabil, că nu tripsinei îi revine rolul esențial, întrucît Elmslie și White (39) au demonstrat că bila de la aceeași specie nu este capabilă să activeze tripsinogenul.

Miturile canalului comun, al refluxului biliar și al acțiunii tripsinei activate au fost zdruncinate prin experimentele amintite și prin observația că în canalele excretoare ale pancreasului normal se găsește tripsină activată. Acțiunea nocivă a injectării bilei în canalele pancreatice a fost atribuită sărurilor biliare și agresiunii mecanice, reprezentată de ruptura și distensia canaliculară.

Sucul duodenal exercită o intensă acțiune de activare a enzimelor pancreatice: o picătură de suc duodenal este suficientă pentru a activa tripsinogenul conținut în 20 ml de suc pancreatic.

Pe plan experimental, injectarea de suc duodenal în canalul Wirsung și apoi ligaturarea acestuia determină pancreatită acută, deoarece sucul duodenal complet conține enterokinază, lizolecitină, enzime activate și săruri biliare, prin care poate declanșa autodigestia pancreatică. Modelul ansei duodenale oarbe produce în 3—5 zile pancreatită acută, care poate fi prevenită prin ligaturarea canalelor pancreatice, sau prin instilarea de antibiotice în ansa duodenală. Alimentația după un post prelungit, precum și ingestia de alcool, măresc presiunea duodenală, favorizînd astfel refluxul duodeno-pancreatic.

Sucul pancreatic extravazat difuzează prin intermediul țesutului conjunctiv. Tripsina hidrolizează mucoproteinele, rupînd legătura dintre acestea și colagen și, în vederea menținerii izotoniei, este atrasă apă și se produce edem. Hialuronatul astfel hidratat devine gelatinos, în cele din urmă dispersîndu-se în lichidul de edem. Adăugarea de sînge unui amestec de hialuronat și tripsină grăbește *in vitro* procesul de dispersiune, reproducînd situația din pancreatita acută. Prin hidratare țesutul conjunctiv devine mai permeabil, favorizînd astfel difuziunea sucului pancreatic.

În difuziunea sucului pancreatic se diferențiază 5 etape: 1. faza intrapancreatică; 2. faza de difuziune tisulară; 3. trecerea enzimelor în circulația sanguină și limfatică; 4. stadiul toxemiei enzimatice și 5. încetarea acțiunii patologice a enzimelor. Sucul pancreatic care a invadat spațiile periacinoase are 4 căi de ieșire: canalul excretor, calea sanguină, calea limfatică și mezourile sau spațiile lacunare peripancreatice. Calea canaliculară este impracticabilă din cauza stenozelor și a efracțiilor sub- și intralobulare, de aceea parte din en-

zime se vor resorbi atît pe cale venoasă cît şi pe cale limfatică.

Sucul pancreatic se poate colecta şi în interiorul pancreasului sub forma lacurilor interacinoase sau al bulelor gelatinoase subcapsulare. Apoi, ca urmare a digestiei proteolitice sau a efracţiei, capsula se rupe şi, consecutiv, se scurge în afara glandei suc pancreatic, sînge şi resturi necrotice, care invadează cavitatea peritoneală.

Sucul pancreatic ajuns în spaţiul retroperitoneal descinde în loja renală, provocînd o steatonecroză hemoragică a straturilor de grăsime, atacînd rinichii şi suprarenala. Suprarenala este de regulă lezată în pancreatita acută, leziunile observate putînd merge de la edemul congestiv pînă la necroza hemoragică a glandei. Atingerea renală a fo t observată în pînă la 50% din cazurile de pancreatită acută.

Continuîndu-şi difuziunea în spaţiul retroperitoneal, sucul pancreatic invadează toate formaţiunile acestuia: fibre nervoase simpatice, vase, uretere, coborînd pînă în fundul de sac Douglas. Sucul pancreatic ajunge şi în fosele iliace, mai ales în dreapta, unde provoacă dureri asemănătoare celor din apendicita acută.

Din spaţiul retroperitoneal sucul pancreatic poate să invadeze şi toracele, prin hiatusurile diafragmatice şi să difuzeze în mediastinul posterior, în cele din urmă şi în cel anterior, provocînd pericardită şi/sau miocardită, pleurezie hemoragică şi/sau microinfarcte la baza plămînului.

Din spaţiul retroperitoneal sucul pancreatic, prin intermediul mezourilor cu inserţie posterioară, invadează viscerele abdominale. Se insinuează prin mezocolonul transvers, a cărei rădăcină traversează faţa anterioară a pancreasului, şi invadează direct colonul transvers, al cărui perete se îngroaşă prin edem congestiv, se dilată paralitic şi poate să ajungă la necroză. De-a lungul epiploonului gastro-hepatic, sucul pancreatic ajunge la ficat, unde produce focare congestive hemoragice, plăci de steatonecroză şi leziuni de periangiocolită. Tubul digestiv este interesat în întregime, cel mai afectat fiind duodenul, datorită contactului său intim cu pancreasul. Mucoasa duodenală prezintă adesea plăci de edem hemoragic, sufuziuni sanguine şi uneori ulceraţii, responsabile de hemoragii şi perforaţii. Ampula Vater este şi ea afectată prin acelaş proces edematos-congestiv.

Creşterea permeabilităţii capilare explică extravazarea plasmei, care, împreună cu hematomul retroperitoneal, sînt responsabile de reducerea volemiei şi producerea stării de şoc.

Leziunile pancreatice preexistente (crize mici de pancreatită acută edematoasă, sau leziuni minime de pancreatită cronică) constituie condiţii favorizante pentru producerea pancreatitei acute (24, 21). Factorii declanşatori ai dramei pancreatice sînt reprezentaţi de excese alimentare şi alcoolice, factori iritanţi ai fibrelor simpatice şi traumatisme locale.

Pe lîngă extravazarea sucului pancreatic, activarea enzimatică şi difuziunea sucului pancreatic, un alt factor patogenetic esenţial este reprezentat de toxemia enzimatică. Aceasta este demonstrată de nivelul crescut al enzimelor în sînge, de larga difuziune a leziunilor în toate ţesuturile şi viscerele, de identitatea morfologică dintre leziunile pancreatice şi extrapancreatice şi de localizarea leziunilor necrotico-hemoragice în vecinătatea vaselor. La nivelul creierului se întîlnesc aceleaşi leziuni, caracterizate prin edem, degenerescenţă mielinică, peteşii, focare hemoragice şi malacice, focare de necroză în substanţa albă (40). Encefalopatia pancreatică explică în mare parte tulburările neuropsihice

care însoțesc adesea evoluția pancreatitei acute.

Remisiunea pancreatitei acute este explicată de sistarea difuziunii sucului pancreatic, dispariția enzimelor și a toxemiei enzimatice. Oprirea difuziunii sucului pancreatic este urmarea reducerii secreției acinoase și a acțiunii inhibitorilor enzimatici. Celulele acinoase necrozate sau defectuos irigate își diminuează secreția și, în cele din urmă, „focarul enzimatic" se stinge prin lipsă de combustibil.

Evoluția clinico-biologică a pancreatitei acute

Debutul afecțiunii se face de regulă în plină sănătate, adesea după o masă bogată și abuz de alcool, printr-o durere epigastrică violentă, care poate declanșa o veritabilă stare de prostrație. Bolnavul este agitat, anxios, cu facies congestionat și buze livide. Crizele survin de obicei la obezi sau la vechii biliari, după o colică biliară recentă sau după un episod angiocolitic (20). Tabloul clinic al pancreatitei acute are o evoluție dramatică și progresivă timp de 12—72 ore, declinul apărînd după 7—8 zile. Durerea din etajul superior al abdomenului se instalează brutal și atinge repede intensitatea maximă, devenind insuportabilă și rebelă la antalgicele obișnuite. De obicei durerea are o evoluție continuă, în platou, dar în 40% din cazuri îmbracă aspectul de colică intermitentă. Bolnavul încearcă să-și calmeze durerile prin poziții antalgice. Rare ori durerea cedează înainte de 12—40 ore. Vărsăturile alimentare incoercibile, grețurile, eructațiile, sughițul, supărătoare și de asemenea rebele la tratament, sînt alte manifestări ale pancreatitei acute. Vărsăturile antrenează pierderi mari de lichide și electroliți, care agravează starea de șoc și, nu numai că nu calmează durerea, dar chiar o exacerbează. La bolnavii examinați la 2—3 zile după debutul episodului acut, tabloul clinic este dominat de vărsături și distensia abdominală, care nu se însoțește de dispariția matității hepatice.

În cazuri severe frecvent se instalează după debut o insuficiență circulatorie acută, care evoluează rapid spre starea de șoc, manifestată prin prostrație sau agitație, extremități reci, colaps algid, transpirații reci și cleioase, puls mic și frecvent, hipotensiune arterială. Șocul este agravat de exemia plasmatică, dezechilibrul hidro-electrolitic, toxemia enzimatică și iritația nervoasă.

Semnele de laborator cele mai prețioase pentru recunoașterea pancreatitei acute constau în: creșterea concentrației enzimelor pancreatice în sînge, urină și revărsate, hiperleucocitoză și hipocalcemie.

Creșterea amilazei serice este precoce și depășește de 3—5 ori valorile normale, în general cu concentrații mai mari de 750 U. Somogyi. Dacă valorile amilazei serice depășesc de peste 10 ori valorile normale, diagnosticul cel mai probabil este pancreatită acută. Creșterile moderate ale amilazemiei trebuie diferențiate de cauzele extrapancreatice ale acestora: ulcer perforat, ocluzie intestinală, colecistită acută, sarcină tubară ruptă, traumatisme abdominale, parotidită acută, hepatită acută și cronică, administrarea unor droguri (morfină, clorotiazidă, simpaticomimetice), cancer bronhopulmonar, macroamilazemia. Creșterea amilazemiei este tranzitorie, după 3 zile valorile ei revenind la normal. Persistența acesteia peste 10 zile semnifică fie evoluția procesului pancreatitic, fie instalarea unei complicații. Amilazuria este de 1,7—3,3 ori mai mare decît amilazemia și revine mai încet la normal, prelungindu-și astfel utilitatea diagnostică. *Clearance*-ul uri-

nar al amilazei este crescut, datorită alterării transferului renal al enzimei la nivel glomerular sau tubular. În mod normal, *clearance*-ul amilazei pancreatice este 3±0,4%, al amilazei salivare 0,51±0,06%. În pancreatita acută sînt crescute *clearance*-urile ambelor amilaze.

Dozarea lipazei în sînge este mai valoroasă decît a amilazei, pentru că are specificitate mai mare de organ şi valorile ei crescute se menţin timp mai îndelungat (aproximativ două săptămîni).

Sindromul de citoliză pancreatică este evidenţiat prin creşterea în sînge a enzimelor pancreatice intracelulare (leucinaminopeptidaza, dezoxiribonucleaza, exopeptidaza argininei, transaminaza piruvică, 1-fructofosfoaldolaza, fosfohexozoizomeraza, dehidrogenaza glutamică).

Numărul leucocitelor creşte în jur de 10 000 în primele ore ale bolii şi revine la normal odată cu remisiunea inflamaţiei acute. Scăderea calcemiei sub 8,5 mg/100 ml, apare după 2—3 zile de la debut, exprimînd cel mai fidel gradul de extindere a necrozelor. Se mai înregistrează creşteri ale glicemiei şi modificări electrolitice. Hipocalcemia (sub 8,5 mg/100 ml), prezentă a doua sau a treia zi, exprimă întinderea necrozei.

După o evoluţie progresivă de 12—72 ore, simptomatologia retrocedează lent în 7—8 zile. Apariţia unor complicaţii (pseudochist, abces pancreatic, obstrucţie duodenală prin ileus, ulceraţii gastro-duodenale şi insuficienţă respiratorie), prelungirea procesului în forma subacută sau apariţia unei recidive fac ca manifestările clinice grave şi anomaliile enzimatice să dureze peste 72 de ore. Prognosticul este foarte sever în forma hemoragică, mortalitatea variabilă între 3 şi 50% depinzînd de vîrstă, obezitate, antecedentele patologice ale bolnavului, diabetul zaharat preexistent, instalarea unor complicaţii etc. În primele două săptămîni de evoluţie cauza principală a morţii este şocul ireversibil, iar mai tîrziu cauzele letale sînt tulburările hidro-electrolitice, deteriorarea nutriţiei pacientului şi complicaţiile. După diminuarea necrozei, parenchimul pancreatic restant are o valoare funcţională normală şi, ca urmare, secreţia exocrină a pancreasului va fi normală sau doar uşor diminuată.

Pancreatita cronică

Pancreatitele cronice se caracterizează printr-o scleroză interstiţială a pancreasului cu caracter permanent, rezultînd prin succedarea de episoade acute sau subacute de digestie enzimatică a ţesutului pancreatic, căreia îi corespund grade variate de insuficienţă pancreatică. Conceptul de pancreatită cronică ar fi uşor de înţeles prin prisma cronicizării pancreatitei acute, dar majoritatea cazurilor de pancreatită cronică nu recunosc un episod acut în antecedente, iar unele dintre pancreatitele acute se vindecă prin *restitutio ad integrum*. De altfel Sarles şi colab. au arătat că vîrsta medie la care apare pancreatita acută este de 50,7 ani, în timp ce vîrsta medie a pancreatitei cronice este 37,7 ani, deci, cu 13 ani mai devreme. Cu toate acestea, noi am arătat că pancreatita acută se poate vindeca cu sechele cicatriceale, inclusiv stricturi canaliculare, care pot favoriza dezvoltarea pancreatitei cronice.

Etiologia pancreaţiei cronice

Etiologia pancreatitei cronice este foarte complexă şi încă incomplet elucidată. Afecţiunea interesează mai frecvent sexul masculin, îndeosebi între 40—60 ani. Predominanţa masculină este foarte mare în Franţa (93%) şi în ţara noastră (90%), pen-

tru ca în India să fie mai scăzută. Vîrsta de debut este apreciată de către Sarles și colab. la 37,7 ani, iar de către Howard și Jordan la 33 de ani. În țara noastră vîrsta medie pentru sexul masculin este de 45,42±4,46 ani, iar pentru cel feminin 38±4,28 ani (19).

Distribuția geografică a afecțiunii sugerează intervenția a doi factori etiologici majori: etilismul și malnutriția. În Europa, unde malnutriția nu este cunoscută, în țările cu consum moderat de alcool (Germania, Danemarca, Cehoslovacia, Suedia), pancreatita cronică este rar întîlnită. În schimb, în țările cu consum crescut de alcool (Franța, Elveția, Spania) boala este mult mai frecventă. Incidența bolii la necropsie a fost evaluată la 0,43% în Franța, 0,40% în Brazilia. În țara noastră statisticile clinice o înregistrează în 0,94% din cazuri, iar o statistică necropsică de spital în 5% din cazuri, demonstrîndu-i o penetranță importantă. Frecvența cea mai mare în lume a pancreatitei cronice (5—47% din bolnavii spitalizați) este înregistrată în India, în statul Kerala, unde etilismul fiind necunoscut, boala este atribuită carenței proteice alimentare (rația proteică zilnică este sub 35 g) (19).

Etilismul reprezintă cauza majoră a pancreatitei cronice (14,4—69,1% din cazuri), în țara noastră, singur sau asociat, răspunzînd de 64% din cazuri. Howard și Jordan apreciază că leziunile pancreatice survin după 9 ani de impregnare alcoolică, calcificările pancreatice și diabetul zaharat după 15 ani, steatoreea după 17 ani, iar exitusul după 20 de ani.

Durata impregnării cu alcool este evaluată de Sarles la 18±1 ani pentru sexul masculin și la 11±3 ani pentru sexul feminin, iar de către noi (19) pentru ambele sexe la peste 8 ani. Sensibilitatea mai mare a sexului feminin explică vîrsta mai tînără la care apare pancreatita cronică la femeie. Cantitatea de alcool consumată pe zi, exprimată în alcool absolut, este apreciată de noi la 179±80 g. Sarles calculează cantitatea de vin la 1 166 ml pentru sexul masculin și la 696 ml pentru sexul feminin. S-au remarcat mari diferențe de susceptibilitate la alcool, unii oameni fac pancreatite după 50 g/zi, iar alții nu o fac, deși ingeră zilnic 300 g alcool. La cîine leziunile de pancreatită cronică încep să se constituie după 6 săptămîni și sînt bine exprimate după doi ani de administrare, prin gastrostomă, a 6 g de alcool/Kg corp/zi de 5 ori pe săptămînă, iar la șoarece după ingerarea *ad libitum* de alcool 20%, alcoolul produce leziuni pancreatice cu formare de dopuri proteice. Se presupune că alcoolismul cronic ar putea determina o hipersecreție de suc pancreatic foarte bogat în proteine, ca urmare a modificării sensibilității celulelor acinoase la stimulii lor fiziologici.

Malnutriția este incriminată în etiologia pancreatitei cronice în țările slab dezvoltate (Africa Centrală, unele țări din Asia și America de Sud). Forma cea mai tipică de pancreatită nutrițională este pancreatita trofopatică din Kwashiorkor, datorită carenței alimentare de proteine. Dieta săracă în proteine, dar bogată în glucide și grăsimi, duce la pauperizarea capitalului proteic al celulelor acinoase, la atrofii ale acinilor și la apariția de infiltrate celulare și apoi la înlocuirea celulelor acinoase distruse prin țesut fibros. La animal carența globală de proteine sau aminoacizi esențiali duce la atrofia acinilor pancreatici, fără episoade de autodigestie. Leziunile pancreatice alterează secreția exocrină, care este săracă în apă, bicarbonați și enzime (excepție făcînd amilaza). Deci, Kwashiorkor este mai degrabă o cauză de atrofie cronică a pancreasului decît de pancreatită cronică.

Aglomerarea familială a pancreatitelor cronice evocă unii factori ereditari. În acelaş sens pledează frecvenţa mai mare a grupei sanguine 0 (I), prezenţa aminoaciduriei, nivelul crescut al activităţii plasmatice de fixare a tripsinei, pozitivitatea testului sudorii, similar bolnavilor cu mucoviscidoză. Cercetarea comparativă a antigenelor de histocompatibilitate a demonstrat predominanţa tipurilor B W-40 şi HLA-1, mai ales în pancreatita cronică fără calcifieri şi mai puţin în forma calcifiantă. Forma calcifiantă a pancreatitei cronică, după Sarles ar fi mai ales apanajul etilismului.

Alţi factori etiologici sînt: hiperparatiroidismul, hiperlipoproteinemia (mai ales de tip 2, 4, 5), hepatopatia cronică, ulcerul gastro-duodenal, hemocromatoza, arterita mezenterică, parotidita epidemică, litiaza biliară. În hiperparatiroidism mutaţiile de calciu explică formarea calculilor pancreatici, care vor obstrua sistemul canalicular. În hiperlipoproteinemii creşterea concentraţiei proteinelor în sucul pancreatic, favorizează precipitarea acestora sub forma dopurilor proteice. În ţara noastră, după etilism, în etiologia pancreatitei cronice intervin hepatopatiile cronice în stadiile avansate (ciroză, hepatită cronică activă, steatofibroză), singure sau asociate cu etilismul, în proporţie de 54% din cazuri, urmate de hiperlipoproteinemii (34% din cazuri) şi de ulcerul gastro-duodenal (10% din cazuri) (19).

Patogenia pancreatitei cronice

Patogenia pancreatitei cronice se desfăşoară în 3 etape:

1. Elaborarea unui suc pancreatic anormal.

2. Formarea unor precipitate proteice intracanaliculare, reversibile.

3. Formarea obstacolului ireversibil.

În mod normal, sucul pancreatic are o concentraţie în albumină de 1,26 g/100 ml şi în imunoglobulină G de 0,23 g/100 ml. Bolnavii cu pancreatită cronică elaborează un suc pancreatic bogat în proteine: albumină 8,16 g/100 ml şi IgG 2,84 g/100 ml. Administrarea de alcool la indivizii neobişnuiţi cu acest toxic inhibează secreţia pancreatică pe cale vagală, la etilici dimpotrivă stimulează secreţia pancreatică şi măreşte concentraţia sucului în proteine. Proteinele conţinute în exces în sucul pancreatic patologic sînt proteine secretoare, care manifestă o mare afinitate pentru ionii de calciu. Solubilizarea acestor proteine ar fi inhibată de bicarbonaţi şi favorizată de citraţi. În sucul pancreatic al acestor bolnavi se menţionează în 75% din cazuri prezenţa lactoferinei, proteină secretată în mod normal de către glanda mamară. Deşi rolul ei nu este încă lămurit, s-a dovedit că se leagă de proteinele acide, formînd precipitate care pot bloca ducturile pancreatice. Concentraţia bogată în proteine a sucului pancreatic patologic favorizează precipitarea dopurilor proteice, care avînd afinitate crescută pentru ionii de calciu, atrag calciul şi se transformă în calculi. Aceştia denudează endoteliul canalicular şi, printr-un proces de iritare cronică, stimulează elaborarea în exces a fibrelor colagene, realizînd o fibroză interstiţială, care va completa stenoza canaliculară. Crizele acute din evoluţia pancreatitei cronice sînt explicate prin conflictul dintre secreţia pancreatică abundentă şi obstacolul canalicular, care are drept rezultat creşterea presiunii şi distensia sistemului canalicular. În patogenia pancreatitei cronice se mai incriminează un mecanism imunologic, demonstrat

de către Murray și Thal, prin evidențierea anticorpilor antipancreatici la 32 din 36 de cazuri de pancreatită cronică. Leziunile pancreatice sînt parcelare și cu localizare lobulară. În primele stadii ale pancreatitei cronice microscopia electronică evidențiază o fază hipersecretorie a celulelor acinoase, ulterior, apar dopurile proteice în interiorul canaliculilor. Stenozele canaliculare duc la izolarea progresivă a unor teritorii din pancreasul exocrin, care nu mai sînt drenate. Apoi, o parte din acini sînt distruși și înlocuiți de țesut fibros, iar alții se dilată formînd chisturi.

Examenele microscopice evidențiază acinii atrofici sau chistici, deasupra unei leziuni canaliculare și a unui dop proteic care obstruează lumenul. Pancreasul se sclerozează progresiv, ca urmare a reacției inflamatorii edematoase sau a necrozei hemoragice care urmează episoadelor de digestie enzimatică. Cu timpul scleroza atinge teritorii suficient de întinse ca să determine o insuficiență secretorie exocrină cu grave consecințe pentru procesele de digestie și absorbție.

Evoluția clinico-biologică a pancreatitei cronice

Tabloul clinic al pancreatitei cronice este caracterizat prin durere în etajul superior al abdomenului, prezentă în 93% din cazuri, scădere ponderală marcată și rapidă, variate tulburări dispeptice și sindrom neurasteniform. Sediul și iradierea durerii sînt influențate de topografia procesului inflamator. Pe un fond de durere permanentă apar crize de scurtă durată (2—3 zile), cu oarecare periodicitate. Intervalele libere dintre crize pot să se scurteze progresiv, pînă ce durerea devine permanentă, sau din contră crizele diminuează în intensitate, pe măsură ce se instalează fibroza pancreatică. Pentru calmarea durerii bolnavii recurg la poziții antalgice, la abuz de analgezice, pîndindu-i pericolul intoxicării. Scăderea ponderală se datorează dietei de teamă și maldigestiei, secundară insuficienței exopancreatice. Curba ponderală urmărește evoluția bolii, descrescînd paralel cu frecvența crizelor, înregistrînd ameliorări în perioadele de acalmie. Pierderea ponderală se cifrează în medie la 10—15 kg în 1 pînă la 2 ani. Dintre manifestările dispeptice, cea mai sugestivă este diareea cu grăsimi, cu creatoree și lienterie. Diareea apare tardiv în evoluția unei pancreatite cronică, astfel încît diagnosticul nu poate fi condiționat de această tulburare.

Funcția exopancreatică va fi investigată prin teste evocatoare și de provocare. Se efectuează testul cu secretină-pancreozimină (ceruleină), studiul digestiei în scaun, dozarea grăsimilor în scaun, testul cu acid paraaminobenzoic și testele cu grăsimi marcate. Testul la secretină-pancreozimină (ceruleină) evidențiază reducerea volumului sucului pancreatic, scăderea concentrației de bicarbonați sub 90 mEq/l, iar în stadiile mai avansate sub 60 mEq/l și în formele severe reducerea concentrației de enzime. Unii autori consideră mai fiziologică stimularea secreției pancreatice cu ajutorul testului Lundh, sau prin instilare jejunală de aminoacizi.

Examenul coprologic evidențiază deficiențe în digestia tuturor principiilor alimentari, fiind de mare interes eliminarea crescută de grăsimi, azot proteic și potasiu, debitul fecal al grăsimilor depășește 7 g în 24 h în 74,19% din cazuri, fiind considerat drept semnul funcțional cel mai fidel în depistarea sau recunoașterea pancreatitei cronice (19). La testul cu acid tirozil-paraaminobenzoic, elimi-

narea urinară a acidului paraaminobenzoic este redusă sub 60%. Absorbţia trioleinei-^{14}C este deficitară, crescînd eliminarea fecală a acesteia în 36% din cazuri.

Diagnosticul paraclinic al pancreatitei cronice se completează prin explorări sonografice, tomodensitometrice, wirsungografie, citologia sucului pancreatic, biopsie şi mai rar, splenoportografie sau arteriografie mezenterică.

Evoluţia pancreatitelor cronice este caracterizată prin alterarea progresivă a stării de nutriţie, accentuarea durerilor, apariţia de complicaţii printre care diabetul zaharat, hipoglicemia, steatoreea, hemoragiile digestive, stenoza colonului transvers, dezechilibrul psihic. Urmărirea unui lot de 113 pacienţi, după debutul primelor simptome ale pancreatitei cronice alcoolice, a arătat că diabetul şi steatoreea au apărut numai după aproximativ 9 ani de la debutul durerilor. În primii 8 ani de ingestie crescută de alcool, leziunile pancreatice au fost asimptomatice, dar în acest timp masa funcţională de acini şi canalicule se distrugea progresiv şi, ca urmare, scădea descărcarea de enzime şi bicarbonat după stimularea cu secretină sau CCK-PZ. După aproximativ 8 ani de evoluţie încep să apară episoadele dureroase acute, uneori şi un diabet tranzitor, apoi episoadele dureroase devin mai puţin severe, iar stimularea secreţiei pancreatice cu secretină sau CCK-PZ la 50—80% din pacienţi produce creşterea amilazemiei şi lipemiei. Cînd masa parenchimului funcţional a ajuns doar la 10% şi debitul de enzime şi bicarbonat a scăzut la aproximativ 10%, se instalează manifestările insuficienţei pancreatice exocrine, apare diareea prin steatoree şi, în acelaşi timp, diabetul clinic devine permanent.

Mucoviscidoza (fibroza chistică a pancreasului)

Mucoviscidoza a fost descrisă pentru prima dată de către Landsteiner (1905), iar Clarke şi Hadfield (1924) au făcut legătura dintre manifestările clinice şi leziunile pancreasului. Denumirea de mucoviscidoză o datorăm lui Farber, care a stabilit că leziunile interesează toate glandele secretoare de mucus, ducînd la elaborarea unui mucus cu viscozitate mărită (64). Mucoviscidoza, cea mai frecventă dintre eredopatiile grave, afectează unul din 2 000—3 000 nou-născuţi vii şi are o gravitate mare, din 100 sugari cu această boală doar 50 ajung la 10 ani şi numai cîţiva depăşesc 30 de ani.

Mucoviscidoza este o boală ereditară a glandelor secretoare de mucus, care apare deobicei în primii ani de viaţă, dar care în ultima vreme este observată din ce în ce mai frecvent şi la adult, cu simptome ce predomină la nivelul aparatelor respirator şi digestiv. Mucoviscidoza este o afecţiune pluriviscerală, sub această denumire fiind reunite stări în aparenţă diferite, ca ileusul meconial, anumite sindroame celiace ale sugarului, anumite bronhopneumopatii cronice ale copilului sau ale adultului, unele ulcere gastro-duodenale şi în special asocierea ulcer-bronşite cronice, anumite stări de denutriţie, cu hipoproteinemie şi edem. Tulburarea fundamentală a bolii constă în secretarea unui mucus anormal, de consistenţă crescută, mai sărac în apă, sodiu şi clor şi mai bogat în substanţe organice de tipul glico-lipoproteinelor, cu tendinţă de precipitare a secreţiilor în canalele excretoare ale glandelor exocrine.

Mucoviscidoza provoacă alterări atît ale glandelor seroase cît şi ale celor mucoase. La nivelul glandelor seroase se constată pierderi de Na^+ şi Cl^-, ca şi cînd ar fi blocată re-

absorbția sodiului, iar în cazul glandelor seroase digestive (glandele salivare, pancreasul) se evidențiază o secreție exagerată de calciu și proteine enzimative. Secreția glandelor mucoase conține cantități crescute de calciu și glicoproteine. La nivelul pancreasului, unul dintre organele particular lezate în mucoviscidoză (lezarea severă a pancreasului fiind prezentă la 80—90% din pacienți), creșterea conținutului în proteine secretate de celulele acinoase și în glicoproteine produse de celulele caliciforme diseminate în epiteliul canalicular, are ca urmare creșterea viscozității secreției exocrine și constituirea de dopuri mucoase și proteice, care obstruează lumenul canalelor pancreatice și provoacă dilatația chistică a acinilor deasupra obstacolului. Deci, în mucoviscidoză nu se produce autodigestie pancreatică, ci o scleroză progresivă a organului, ca urmare a obstrucției canaliculare prin dopuri de mucus și a constituirii de chisturi acinoase — fibroza chistică. Urmarea acestor modificări structurale este scăderea cantitativă a secreției și a conținutului în bicarbonat, creșterea calciului. Dacă în prima copilărie secreția enzimatică este redusă și de aceea se instalează o maldigestie severă, ulterior, manifestările clinice dominante sînt cele ale lezării bronhopulmonare.

Achilia pancreatică este prezentă la 80—90% din pacienți. Cercetări efectuate la copiii cu insuficiență pancreatică precoce au arătat că prin stimulare cu secretină sau CCK-PZ se obține un volum redus de suc pancreatic, conținînd o mare concentrație de enzime și puțin bicarbonat, ceea ce sugerează că leziunea inițială afectează mai ales celulele ductale și mai puțin pe cele acinare. Achilia pancreatică produce un sindrom de maldigestie, dar și o oarecare malabsorbție, pacienții eliminînd, concomitent cu steatoreea, cantități excesive de acizi biliari prin scaun. Administrarea de bicarbonat de sodiu ameliorează pierderile lipidice, dar nu și pe cele de acizi biliari, iar administrarea de mari cantități de enzime pancreatice corectează ambele defecte. Pierderile de acizi biliari au fost explicate prin legarea lor de glucide sau protide nedigerate.

Patogenia mucoviscidozei nu este încă cunoscută, alterarea permeabilității membranelor celulare ale glandelor seroase și mucoase fiind atribuită de unii autori unui factor seric, care inhibează transportul și reabsorbția Na^+, iar de alții creșterii inițiale a conținutului celular în calciu, care ar modifica secreția și proprietățile glicoproteinelor și acestea, la rîndul lor, ar provoca tulburarea permeabilității pentru electroliți. Dar nu se poate exclude nici posibilitatea unei tulburări inițiale a sintezei glicoproteinelor, care alterează transportul Ca^{2+} și al Na^+.

Mucoviscidoza este o boală familială, transmisă printr-o genă recesivă autosomală. În favoarea transmiterii heterozigote pledează incidența mare a bronhopneumopatiilor cronice la părinții copiilor cu mucoviscidoză și concentrația electroliților în sudoare, intermediară între valorile înregistrate la bolnavi și la martori. Incidența generală a heterozigoților este apreciată la 8,2%. Cele două sexe sînt egal interesate, dovedind că gena responsabilă nu este legată de cromosomul X.

Descendenții unui cuplu de doi heterozigoți se împart astfel: 25% homozigoți sănătoși, 25% homozigoți bolnavi, 50% heterozigoți. Dacă o femeie bolnavă se mărită cu un bărbat indemn de mucoviscidoză, toți descendenții vor fi heterozigoți fără boală clinic manifestă. Dacă o femeie bolnavă se mărită cu un bărbat heterozigot, descendenții vor fi 50% heterozigoți bolnavi și 50% heterozi-

goţi. Riscul pentru o mamă cu mucoviscidoză de a avea un copil bolnav este calculat la 2% (57). Consanguinitatea măreşte acest risc. Nu se ştie dacă afectarea respiratorie şi afectarea digestivă sînt determinate de una şi aceeaşi genă cu efecte multiple, sau de gene diferite. Unii autori apreciază că o treime dintre ulceroşi ar moşteni tara mucoviscidozei. Compoziţia sucului pancreatic este modificată în sensul creşterii constituenţilor organici, a căror concentraţie, depăşind coeficientul de solubilitate, favorizează formarea concreţiunilor intracanaliculare.

Tulburările excreţiei sucului pancreatic

Tulburările excreţiei sucului pancreatic sînt determinate fie de obstrucţii intracanaliculare prin dopuri de mucus şi proteine (mucoviscidoză, calculoză pancreatică etc.), fie de compresiuni externe ale canalelor excretoare prin tumori pancreatice benigne sau maligne, ori prin tumori extrapancreatice, uneori fiind comprimate concomitent şi canalele excretoare biliare. Tulburările îndelungate de excreţie, după un timp de evoluţie, determină tulburări secretorii, deoarece staza retrogradă alterează celulele acinoase şi ductale.

Litiaza pancreatică

Litiaza pancreatică este o afecţiune rară, cu etiologie încă necunoscută, unii autori susţinînd rolul alcoolismului, al unor boli metabolice (obezitate, gută etc.), cu patogenie încă obscură, contribuind probabil staza duodenală, infecţiile cronice, scleroza pancreatică şi tulburările metabolismului fosfo-calcic. Calculii, alcătuiţi din cristalele de fosfat şi carbonat de calciu, săruri de magneziu, localizaţi în canale, mai ales spre extremitatea lor duodenală, provoacă stază cu dilataţie retrogradă canaliculară şi leziuni fibroase ale parenchimului secretor. În cazurile în care calculii împiedică drenajul sucului pancreatic în duoden, se produc tulburări de digestie şi absorbţie, cu stare de denutriţie.

Tumorile pancreatice

Tumorile pancreatice pot fi chisturi, tumori hormonosecretante şi cancere.

Chisturile pancreatice sînt de două tipuri şi anume: chisturi adevărate (glandulare), căptuşite cu un strat epitelial derivat din pancreas şi formate consecutiv obstruării canalare urmată de retenţie (chisturi prin retenţie), sau prin lichefierea centrală a unor tumori benigne adenomatoase, şi chisturi false (pseudochisturi), mai frecvente decît precedentele, lipsite de membrană epitelială proprie şi delimitate de o capsulă fibroasă sau de membrane peritoneale din structurile peripancreatice adiacente, rezultate ca urmare a unei pancreatite acute datorată unei afecţiuni biliare, sau prin ruptura traumatică a canalelor de excreţie. Pseudochisturile, de obicei mari, cresc şi se extind în jurul pancreasului, putîndu-se insinua în cavitatea retroperitoneală, mediastin, perirenal etc. Uneori aceste pseudochisturi se pot infecta, germenii mai frecvenţi fiind stafilococii, E. coli, streptococii şi proteus. Chisturile pancreatice produc tulburări de digestie în măsura în care comprimă şi scot din funcţiune mari cantităţi de ţesut

secretor, sau obliterează canalele excretorii principale.

Tumorile hormonosecretante sînt obișnuit mici, nu interferă direct cu funcția secretorie sau excretorie a pancreasului, dar pot produce tulburări digestive cînd secretă hormoni digestivi (gastrină, secretină etc.) (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali").

Tumorile maligne (sarcomul și mai ales carcinomul pancreatic) se însoțesc de manifestări dispeptice, ca urmare a distrugerii progresive a parenchimului secretor pancreatic sau a comprimării canalelor excretoare principale (carcinomul de cap pancreatic). Denutriția pînă la cașexie este consecința atît a maldigestiei și malabsorbției, cît și a evoluției neoplasmului însuși.

Cancerul pancreatic

Cancerul pancreatic, a cărui frecvență a crescut îngrijorător în ultimii ani, provoacă moartea a aproximativ 9 bărbați și 6 femei la 100 000, fiind a 4-a și, respectiv, a 6-a cauză de moarte prin cancer. Pe o statistică făcută în S.U.A., frecvența cancerului pancreatic a crescut de la 2,9 în 1920 la 8,2 la 100 000 în 1965, creștere reală nu datorată unei mai bune raportări a bolii. Vîrsta medie a pacienților cu cancer pancreatic este 64 ani, dar tumoarea poate apare și la oameni mult mai tineri, frecvența crescînd progresiv cu vîrsta.

În dezvoltarea cancerului pancreatic au fost incriminați succesiv ca factori de risc diabetul zaharat, pancreatita cronică și etilismul cronic. Inițial, s-a considerat că diabeticii ar avea șanse de trei ori mai mari decît populația martor să facă un cancer pancreatic, dar un studiu pe 21 444 diabetici nu a demonstrat o frecvență mai mare la aceștia față de restul populației martor (Audigier). Rolul pancreatitei cronice a fost evocat de asocierea frecventă (49% din cazuri) la necropsie a leziunilor de pancreatită cronică în cazurile de cancer de pancreas (Nickal, 1950). Studii prospective mai recente au demonstrat că nu există nici o legătură cauzală între pancreatita cronică și cancerul de pancreas, leziunile inflamatorii datorîndu-se obstrucției canaliculare de origine neoplazică. În ceea ce privește alcoolul, un studiu prospectiv al lui Burch și colab. demonstrează convingător că nu există nici o legătură între consumul de alcool și cancerul pancreatic.

În schimb, legătura dintre tabagism și unele obiceiuri alimentare, pe de o parte, și dezvoltarea cancerului pancreatic, pe de altă parte, pare bine dovedită. Incidența cancerului pancreatic crește direct proporțional cu numărul țigărilor, de la indice 2, pentru cei care fumează pînă la 10 țigări pe zi, la indicele 5, pentru marii fumători, care fumează peste 40 de țigări pe zi. Consumul în exces de grăsimi, carne, proteine animale, ouă, lapte și conserve care conțin nitrozamine ar expune la cancer pancreatic, în timp ce legumele ar exercita o acțiune protectoare.

Experimental cancerul pancreatic a fost reprodus prin administrare repetată de metilnitrozureea, metilnitrozuretan (Druckrey, 1968), 1-12-dimetil-benzantracen (Dissix, 1975), dovedindu-se astfel efectul carcinogenetic al compușilor respectivi. Dar pancreasul este numai unul din multiplele organe în care aceste substanțe produc adenocarcinoame.

În ceea ce privește carcinogeneza pancreatică la om se discută următoarele aspecte:

a) Rolul curentului sanguin în transportarea substanțelor carcinogenetice,

b) Activarea carcinogenului (substanțe covalente) în ficat sau direct în pancreas,

c) Specificitatea de organ a carcinogenului,

d) Refluxul biliar, care ar explica localizarea predominantă a cancerului în regiunea cefalică,

e) Variațiile în sensibilitatea față de substanțele carcinogenetice ale diverselor segmente pancreatice.

Oricare dintre elementele structurale ale pancreasului poate fi sediul transformării neoplazice, dar cel mai frecvent este adenocarcinomul epiteliului canalicular, care de altfel este și cel mai grav. Tumoarea se extinde rapid intraductal și are tendința de a invada ganglionii limfatici pe o arie largă.

Evoluția clinico-biologică. Tabloul clinic al cancerului pancreatic, asociază durerea, icterul, denutriția și tulburările dispeptice. Raportul dintre icter și durere evocă localizarea tumorii, icterul precedînd întotdeauna durerea în cancerul ampular și uneori în cancerul cefalic și succedînd durerii în celelalte localizări. În cancerul duodenal, icterul poate să lipsească, tabloul clinic fiind dominat de durere și scăderea ponderală. Dintre celelalte simptome merită o mențiune aparte febra, prezentă în 25% din cazuri, uneori explicată de o angiocolită sau de pancreatita acută secundară, alte ori fără o cauză aparentă, hemoragia digestivă prin erodarea gastro-duodenului de către procesul neoplazic sau prin ruperea varicelor esofagiene, ca expresie a obstruării venei splenice, sindromul carcinoid și fenomenele tromboembolice, mai des sub forma tromboflebitelor migratoare (Trousseau). La bolnavii cu tromboză venoasă migratoare, cancerul pancreatic a fost descoperit în 39% din cazuri. Frecvența fenomenelor tromboembolice în cancerul pancreatic este apreciată la 10—20%, mai frecvente fiind localizarea corporeo-caudală și formele histologice intens diferențiate ale cancerului pancreatic. Cașexia cancerului pancreatic se instalează rapid și este explicată în primul rînd prin maldigestie și malabsorbție, deoarece volumul secreției pancreatice depinde de talia tumorii și mai ales de localizarea ei și, secundar, prin anorexie și toxemia canceroasă.

Icterul prezintă caracterele colestazei extrahepatice, cu urini colurice, scaun decolorat, prurit intens. Bilirubina serică depășește concentrația de 10 mg/100 ml, adesea atingînd 30 mg/100 ml. Deși icterul se datorează compresiunii coledocului prin procesul tumoral sau prin adenopatii, semnul lui Courvoisier (icter cu colecist destins) nu este obligatoriu. Hepatomegalia poate fi expresia colestazei și/sau a metastazelor.

Dintre explorările de laborator, anemia, hiperleucocitoza și accelerarea VSH sînt observații banale, comune tuturor proceselor neoplazice. Un interes deosebit îl prezintă cercetarea leucinaminopeptidazei și a argininexopeptidazei, ambele fiind crescute în cancerul pancreatic. Enzimele pancreatice (lipaza și amilaza) sînt și ele crescute în ser. La testul cu secretină-pancreozimină se obține suc pancreatic cu modificarea tuturor parametrilor: volum redus, scăderea concentrației bicarbonaților și enzimelor (mai ales a lipazei). Recent s-au recomandat pentru diagnostic testele pentru antigenul carcinoembrionic, α-fetoproteină și antigenul pancreatic sericofetal. Cercetările au precizat că aceste teste dau un mare procent de rezultate pozitive în cancere, posibil și în cel pancreatic, dar rezultatele au fost obținute doar în cazul unor tumori mari, cu sau fără metastaze hepatice, dar inoperabile. În încheiere, amintim valoarea pentru diagnostic a examenului citologic al sucului pancreatic, biopsiei pancreatice, ultrasonografiei, tomodensitometriei, arteriografiei și colangiografiei.

Evoluția cancerului pancreatic este foarte rapidă, după un an supraviețuirea este doar de aproximativ 14%. Această mortalitate mare se datorează în special tendinței tumorii de a metastaza, înainte de a deveni local simptomatică, în momentul operației 90% din pacienți avînd metastaze în ganglionii limfatici regionali și în ficat.

Bibliografie selectivă

1. ALBANO J. D., SHOOLA K. D., HARVEY R. F. — Cholecystokinin-pancreozymin and Acetylcholine-mediated Increase in Enzyme Secretion and Cyclic GMP Levels in the Pancreas. In: „Stimulus Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract" (sub red. *Case R. M., Goebell H.*), *Lancaster*, MTP Press, 1975, pag. 227—230.
2. AMER M. S. — *Endocrinology*, 1969, *84*, 1 277—1 281.
3. AMSTERDAM A., JAMIESON J. D. — *J. cell. Biol.* 1974, *63*, 1037—1056; 1057—1073.
4. APPLEMAN M. M., TERASAKI W. L. — Regulation of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase.In: „Advances in Cyclic Nucleotide Research" (sub red. *Drummond G. I., Greengard P.*), vol. V, Raven Press, New York, 1975, p. 153—162.
5. ARIMURA A., SATO H., DUPONT A. — *Science*, 1975, 189, 1007—1009.
6. BERNARD A. — Les pancréatites aigues, Gaston Doin, Paris, 1963.
7. BERNIER J. J., LAMBLING D. A. — Relation between the Volume and Output of Bicarbonate in Pancreatic Secretion. In: „The Exocrine Pancreas", Ciba Churchill Ltd., Londra, 1962, p. 138.
8. BEYERMAN H. C., KRANENBURG P., VOSKAMP D., VANZON A. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 812.
9. BLOOM S. R. — The development of a Radioimmunoassay for Secretin. In: „Gastrointestinal Hormones" (sub red. *Thompson J. C.*), University of Texas Press, Austin, 1975, p. 635—642.
10. BLOOM S. R., OGAWA O. — *J. Endocr.*, 1973, 58, 24—25.
11. BLOOM S. R., POLAK J. M. — Gut Hormone Review. In: „Gut Hormones" (sub red. *Bloom S. R.*), Churchill-Livingstone Londra, 1978, p. 3—18.
12. BODANSZKY M., KLAUSNER Y. S., SAID S. I. — *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1973, 70, 382—384.
13. BODANSZKY M., FINK M. L. — *Biol. and Org. Chem.*, 1976, 5, 275—282.
14. BODEN G., CHEY W. Y. — *Endocrinology*, 1973, 92, 1 617—1 624.
15. BODEN G., ESSA N., OWEN O. E., REICHLE F. A., SARGA W. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 1 185—1 193.
16. BRESSLER R., FORSYTH B. R. — *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 746.
17. BUCHANAN K. D., TEALE J. D., HARPER G., HAYES Y. R., TRAMBLE E. R. — *Chim. Sci. Molec. Med.*, 1973, 45, 13—14.
18. BULIGESCU L. — Contribuții la studiul diskineziilor biliare, Lucrare de disertație (I.M.F.), București, 1956.
19. BULIGESCU L. — Bolile ficatului și pancreasului, vol. II, Edit. medicală, București, 1981.
20. BULIGESCU L. — *Med. internă* (*Buc.*), 1962, 14, 1 421—1 425.
21. BULIGESCU L. — Pancreasul exocrin, Edit. medicală, București, 1971.
22. CHEY W. Y., RHODES R. A., TAI H. H. — Role of Secretin in Man. In: „Gut Hormones" (sub red. *Bloom S. R.*), Churchill-Livingstone, Londra—Edinburgh, 1978, p. 193—196.
23. CHEY W. Y., KIM M. S., LEE K. Y., CHANG T. — *Gastroenterology*, 1979, 77, 1 268—1 275.
24. CLEMENTE F., MELDOLESI J. — *J. cell. Biol.*, 1975, 65, 88—102.
25. CHRISTOPHE J. P., FRANDSEN E. K. — *J. biol. Chem.*, 1976, 251, 4 640—4 645.
26. CRICK J., HARPER A. A., RAPER H. S. — *J. Physiol.* (*Lond.*), 1949, 264, 367—376.
27. CRISTOPHE J., ROBBERECHT P., DECHODT-LACKMAN M. — Molecular Basis of Enzyme Secretion by the Exocrine Pancreas. In: „Advances in Cytopharmacology", vol. II, Raven Press, New York, 1974.
28. CRISTOPHE J., ROBBERECHT P. — Hormone-receptor Interactions in the Gastrointestinal Tract: the Pancreatic Acinar Cell as a Model Target in Gut Endocrinology. In: „Progr. Gastroent., vol. II, Grune & Stratton, New York—San Francisco—Londra, 1977, p. 241—280.
29. DOCKRAY G. J. — *Experientia* (*Basel*), 1973, 29, 1 510—1 511.

30. DOMSCHKE W., GREENBERG G. R., DOMSCHKE S., BLOOM S. R., MITZNEGG P., SPRUGEL W., DEMLING L. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1977, *b*, 24, 362—363.
31. ELLIOTT D. W., WILLIAMS R. D., ZOLLINGER R. M. — *Ann. Surg.*, 1957, 146, 669—682.
32. ELMSLIE R. G., WHITE T. T., MAGEE D. F. — *Ann. Surg.*, 1969, 160, 937—949.
33. ESCOFFIER J. M., GAUTHIER A. P., SARLES H. — *Rev. Prat.* (Paris), 1981, 31, 243—251.
34. EMSON P. C., HUNT S. P., REHFELD J. F., FAHRENKRUG J. — *Endocrinology*, 1980, 79, 824.
35. FAHRENKRUG J., SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O. B. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1977, 7, 201—203.
36. GARDNER J. D., COULON T. P., FINK M. L., BODANSKY M. — *Gastroenterology*, 1976, 71, 965—70.
36 a. GARDNER J. D., ABDELMOUMENE S., LEE P. C. — Secretagogue-induced Desensitization in Pancreatic Acinar Cells, I-*er.* Symp. Intern. Biol. des Cell-Pancr. Exocr., Touluse, 7—9, V. 1980.
37. GIBBS J., SMITH G. P. — *Acta hepato-gastro-ent.*, 1978, 25, 413—416.
38. GO V. L. W., HOFFMANN A. F., SUMMERSKILL W. H. J. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1 558—1 564.
39. GOEBELL H., HOTZ J. — Die Atiologie der akuten Pancreatitis. In: „Handbuch der Inneren Medizin“ (sub red. *Forell M. M.*), vol. III, partea a VI-a, 1976, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York.
40. GRENIER F. J., GILLET M., HATANO M. — *Arch. Mal. app. Dig.*, 1967, 56, 775—791.
41. HÄCKI W. H., BLOOM S. R., MITZNEGG P., DOMSCHKE W., DOMSCHKE S., BELOHLEVEK D., DEMLING L., WUENSCH E. — *Gut*, 1977, 18, 191—195.
42. HÄCKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980, 9, 609—625.
43. HANSCOM H. D. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 209—214.
44. HANSON K., LUNDH G., STENRAM VAN WALLESTRÖM A. — *Acta. chir. scand.*, 1963, 126, 338.
45. HANSSEN L. E., TORJESEN P. — *Scand. J. Gastroent.*, 1977, 12, 481—488.
46. HANSSEN L. E., HANSSEN K. F., MYREN F. — *Scand. J. Gastroent.*, 1976, suppl., 41, 15.
47. HARPER A. A., RAPER H. S. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1943, 102, 115—125.
48. HARVEY R. F., DOWSETT L., HARTOG M., READ A. E. — *Lancet*, 1973, *ii*, 826—828.
48 a. HENDRIX TH. R. — The secretory Function of the Alimentary Canal. In: „Medical Physiology (sub red. *Mountcastle V. B.)*, ed. a XIII-a, C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, p. 1 178—1 206.
49. ISENBERG J. I., CANO R., BLOOM S. R. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 6—8.
49 a. IVY A. C., OLDBERG E. — *Amer.* J. *Physiol.*, 1928, 86, 599—613.
49 b. IVY A. C., DREWYER G. E., ORNDOFF B. H. — *Endocrinology*, 1930, 14, 343—348.
50. JACOBSON E. D. — Pancreatic Exocrine Secretion. In: „Gastrointestinal Physiology“ (sub red. *L. R. Johnson*), C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 70—77.
51. JAMIESON J. D. — The Secretory Process in the Pancreatic Exocrine Cell. Morphological and Biochemical Aspecs. In: „Secretin, Cholecystokinin, Pancreozymin and Gastrin“ (sub red. *Jorpes J. E., Mutt V.*), Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973, p. 195—217.
52. JOHNSON L. R. — *Gastroenterology*, 1976, 70, 278—288.
53. JOHNSON L. R., STENING G. F., GROSSMAN M. I. — *Gastroenterology*, 1970, 48, 208—216.
54. JORPES J. E., MUTT V. — Secretin and Cholecystokinin (CCK). In: „Secretin, Colecystokinin, Pancreozymin and Gastrin“, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973.
54 a. JORPES J. E., MUTT V. — *Gastroenterology*, 1959, 36, 377—385.
55. KOENING W., GEIGER R., WISSMANH, BICKEL M., OBERMEIER R., TEETZ W., UHLMANN R. — *Gastroenterology*, 1977, 72, 797—800.
56. KOZOLL D. D., DWYER G., MEYER K. A. — *Arch. Surg.*, 1959, 79, 514—535.
57. LAFOURCADE J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 17, 1 208—1 225.
58. LARSON L. I., REHFELD J. F. — *Nature*, (*Lond.*), 1977, 269, 355—358.
59. LARSON L. I., REHFELD J. F. — *Brain. Res.*, 1979, 165, 201—218.
60. LARSON L. I. — *Clin. Gastroent.*, 1980, *9*, 3, 485, 511.

61. LAUGIER R., PETERSEN O. H. — Intracellular EGTA Injection Inhibits Hormone but not L-alanine-evoked Membrane Depolarization in Pancreas, I-er Symp. Intern. Biol. des Cell-Pancr. Exocrin., Toulouse, 7—9 mai 1980.
62. LOEWAN W. A. — *Int. Rev. Conn. Tissue. Res.*, 1963, 1, 163—240.
63. LONG B. W., GARDNER J. D. — *Gastroenterology*, 1977, 70, 278—288.
64. MALLET R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 17, 1 204.
65. MEYER J. H., GROSSMAN M. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 964—970.
66. MÜLLER J. E., STRAUS E. — *Proc. nat. Acad. Sci.*, (N.Y), 1977, 74, 3 035—3 037.
67. MUTT V., JORPES L. E. — Secretin Isolation and Determination of Structure, Proceedings of the Fourth International Symposium on the Chemistry of Nature Products, Stockholm, 1966.
68. MUTT V., JORPES J. E. — *Clin. Endocr.*, 1964 (suppl.), 5, 175—183.
69. MUTT V., JORPES J. E. — *Biochem. Biophyis. Commun.*, 1966, 26, 392—397.
70. MUTT V., JORPES J. E. — *Europ. J. Biochem.*, 1968, 6, 156—162.
71. MUTT V., JORPES J. E. — *Biochem. J.*, 1971, 125, 57—58.
72. NARDI G. L. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 50.
73. NEMEROFF C. B., OSBAHR A. J., BISETTEG G. — *Science*, 1978, 200, 793—794.
74. PALADE G. E., SIEKEVITZ P., CARO G. L. — Chemistry and Function of the Pancreatic Exocrine Cell. In: „The Exocrine Pancreas“, Ciba, 1962, 23.
75. PERRIER C. V., DREILING D. A., JANOWITZ H. D. — *Gastroenterology*, 1964, 46, 70, 700.
76. PETERSEN O. H. — Exploring the Pancreas by Microelectrodes. Lessons from the First Decade of Pancreatic Electrophysiology, I-er Symp. Intern. Biol. des Cell. Pancr. Exocr., Toulouse, 7—9 mai 1980.
77. PLESIER J., ECONOMOPOULOS P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1968, 18, 1 423—1 425.
78. POWERS S. R., BROWN H. H., STEIN A. — *Ann. Surg.*, 1955, 142, 690—697.
79. RASMUSSEN H., JENSEN P., LAKE W. — Cyclic Nucleotides and Cellular Calcium Metabolism. In: „Advances in Cyclic Nucleotide Research“, vol. V, Raven Press, New York, 1975, p. 375—394.
80. RAYFORD P. L., KONTUREK S. J., THOMPSON, J. K. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 773—777.
81. REHFELD J. F. — Large Molecular Forms of CCK, Abstracts of the International Symposium on Gastrointestinal Hormones, Asiloma, 1976, p. 9.
82. REHFELD J. F. — *J. biol. Chem.*, 1978, 253, 4 022—4 030.
83. REHFELD J. F., LARSSON L. I. — *Rend. Gastroent.*, 1977, 9, 15.
84. REHFELD J. F., LARSSON L. I., GOLTERMAN N. R. — *Nature (Lond.)* 1980, 284, 33—38.
85. ROBBERECHT P. — The Role of Cyclic Nucleotides in Pancreatic Enzyme and Electrolyte Secretion. In: „Stimulus Secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract“, MTP Press, Lancaster, 1975, p. 203—226.
86. RUBIN B., ENGEL L. S. — Some Biological Characteristics of Cholecystokinin (CCK—PZ) and Synthetic Analogs. In: „Frontiers in Gastrointestinal Hormone Research“, Stockholm, 1973, p. 41—45.
87. SAID S. I., MUTT V. — *Europ. J. Biochem.*, 1972, 28, 199—204.
87 a. SANDBLOM P. — *Acta radiol.*, 1933, 14, 249—258.
88. SARLES H., SARLES C., CAMATTE R. și colab. — *Amer. J. Digest. Dis.*, 1973, 18, 825.
89. SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O. B., FAHRENKRUG J. — *Gut*, 1978, 19, 812—818.
90. SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O. B., FAHRENKRUG J., MATZEN P., RUNE S. J., WORMING H. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 85—90.
91. SJOSTRAND F. S. — The Fine Structure of the Exocrine Pancreas Cells. In: „The Exocrine Pancreas“, Ciba, 1962, p. 23.
92. SNODGRASS P. J. — Pathophysiology of the Pancreas. In: „Sodeman's, Pathologic Physiology“, ed. a VI-a W. D. Saunders Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1979, p. 928—970.
93. SOLCIA E., POLAK J. M., PEARSE A. G., FORSSMANN W. G., LARSSON L. F. și colab., — Clasification of Gastroenteropancreatic Endocrine Cells. In: „Gut Hormones“ (Sub red. *Bloom S. R.*), Churchill-Livingstone, 1978, p. 40—48.
94. STENING G. F., GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 251—266.

95. STRAUS E., YALOW R. S. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 401—404.
96. STRAUS E., YALOW R. S. — *Science*, 1979, 203, 68—69.
97. TAI H. H., CHEY W. Y. — *Analyt. Biochem.*, 1978, 87. 376—385.
98. VALTER H., HÄCKI W. H. — *Clin. Gastroent.*, 1980,, 9, 3, 609—625.
99. WORMSLEY K. — *Gut*, 1973, *14*, 74, 743—751.
100. WÜNSCH E. — *Naturwissenschaften*, 1972, 59, 239—248.
101. YOUNG J. D., LAZARUS L., CHISHOLM D. J. — *J. nucl. Med.*, 1968, 9, 641—642.

Importanța pancreasului pentru digestie și absorbție

Cercetările efectuate la pacienții la care funcțiile pancreatice sînt dispărute au contribuit la precizarea importanței acestui organ pentru digestie și absorbție.

Lipsa activității pancreasului poate fi consecința unor pancreatite cronice, care antrenează distrugerea progresivă a glandei, sau a pancreatectomiei totale pentru neoplasme, traumatisme cu mari delabrări glandulare, pancreatite cronice foarte dureroase etc. Consecințele sînt diferite, după cum scoaterea din funcție a pancreasului este lentă sau bruscă, totală sau foarte largă, limitată numai la funcția exocrină sau totală. Deficitul funcțional digestiv, singurul despre care ne vom ocupa, nu apare decît atunci cînd glanda este extirpată sau distrusă în proporție de peste 90% (1), dar tulburarea majoră determinată de lipsa pancreasului nu este cea digestivă, cu toată importanța fundamentală pe care o au în condiții obișnuite enzimele pancreatice în procesele de digestie, ci diabetul insulinopriv.

Echilibrarea acestui diabet este mai dificilă, deși unii autori afirmă că ar fi mai ușoară decît cea a unui diabet cu pancreas prezent, putînd fi obținută cu doze de insulină cuprinse între 20 și 30 u/24 ore (4).

Patologia pancreasului se însoțește de scăderi ponderale, consecutive atît restricției voluntare a ingestiei de alimente, din cauza anorexiei și a durerilor postprandiale, uneori extrem de intense, cît și a maldigestiei datorată lipsei enzimelor pancreatice.

Pancreatectomia totală afectează în proporții variate digestia diverselor grupe de alimente, dar nu provoacă o maldigestie totală. Astfel, absența amilazei pancreatice nu influențează semnificativ digestia glucidelor și, ca urmare, la pacienții pancreatectomizați numai rareori este prezentă diareea de fermentație, care se instalează consecutiv ajungerii în cec a unor cantități crescute de glucide nedigerate. Absența tripsinei, a chimotripsinei și a celorlalte enzime proteolitice pancreatice se face mai mult resimțită, manifestîndu-se prin creatoree de 4—6, uneori chiar 8 g/24 ore, ceea ce indică o maldigestie proteică de 40—60 sau chiar 80% (1). Absența lipazei și a celorlalte enzime lipolitice pancreatice nu are consecințe prea severe, steatoreea fiind obișnuit de 10—40 g/24 ore (1). Pierderile lipidice sînt mai mari, dacă concomitent cu pancreatectomia se face și gastrectomie sau duodenectomie (6). Maldigestia lipidelor se însoțește și de tulburări ale absorbției vitaminelor liposolubile, mai puțin severe decît ar fi de așteptat. Astfel, deși absorbția vitaminei D se face defectuos, după cum au demonstrat cercetările efectuate cu vitamină D_3 tritiată, pacienții pancreatectomizați nu prezintă obișnuit osteomalacie, deoarece metaboliții activi ai vitaminei sînt sintetizați în cantități normale în ficat și rinichi și în plus

există și sursa endogenă de vitamină D, reprezentată de activarea, sub acțiunea razelor ultraviolete, a ergosterolului din piele; de asemenea, absorbția vitaminei K se face obișnuit în cantități suficiente pentru a nu se produce „hiperprotrombinemie“.

Trigliceridele cu lanț mijlociu (8—12 atomi de carbon) sînt absorbite practic normal la cei cu insuficiențe pancreatice grave, deoarece hidroliza legăturilor lor esterice necesită doar mici cantități de lipază, dar și pentru că aceste lipide se pot absorbi ca atare și hidroliza lor să aibă loc sub influența lipazei din celulele intestinale, sau să se realizeze în colon sub acțiunea florei bacteriene și acizii grași să se absoarbă de aici prin difuziune simplă (1).

Studiul digestiei unor prînzuri complexe la pacienții cu insuficiență pancreatică gravă prin pancreatită cronică a mai demonstrat prezența concomitentă de tulburări secretorii și motorii gastrice: secreția gastrică totală este diminuată, predominant în prima oră, iar pH-ul sucului gastric este mai puțin acid, evacuarea stomacului (exprimată în procente din cantitatea totală a conținutului) se face normal, dar cum volumul conținutului gastric este mai redus și debitul evacuării este mai scăzut, pH-ul intraduodenal este mai acid și se menține în platou la valori cuprinse între 4 și 5, din cauza lipsei secreției bicarbonatate a pancreasului, ceea ce are consecințe nefavorabile asupra activității, de altfel mult redusă, a enzimelor pancreatice (6).

Lipsa pancreasului are influențe și asupra eritropoiezei prin tulburările, de sens contrar, ale absorbției vitaminei B_{12} și fierului (2). Insuficiențele pancreatice grave se însoțesc în aproximativ 40% din cazuri de anemii megaloblastice. Cu toate acestea, prin testul Schilling se evidențiază tulburări ale absorbției vitaminei B_{12}, explicate prin polimerizarea anormală, care face nefuncțional complexul F.I.-vitamină B_{12}, sau prin înmulțirea exagerată a florei bacteriene, sau mai probabil prin lipsa secreției unui factor ipotetic, secretat de pancreas, care ar acționa împreună cu F.I., favorizînd absorbția ciancobalaminei. La un mare număr de pacienți cu insuficiență pancreatică severă s-a constatat exagerarea absorbției intestinale a fierului, uneori putînd provoca chiar o sideroză hepatică, tulburare atribuită lipsei unui factor pancreatic care inhibează absorbția fierului, probabil bicarbonatul de sodiu. Solubilitatea fierului crește și tendința de a forma complexe de hidroxid feric insolubil scade pe măsura scăderii pH-ului în intestinul superior. Ca urmare, absorbția fierului va fi mai intensă într-un mediu acid ca acela din duodenul pacienților cu insuficiențe pancreatice grave. Probabil că mai intervin însă și alte mecanisme, încă necunoscute, deoarece s-a constatat că administrarea de enzime pancreatice normalizează absorbția fierului la bolnavii cu insuficiențe pancreatice grave.

Absența din intestin a enzimelor pancreatice nu este urmată de o maldigestie totală, din cauza intervenției compensatoare a altor enzime digestive cu acțiune similară (amilaza salivară, lipaza linguală, pepsina, oligopeptidazele intestinale). De altfel creatoreea și steatoreea nu apar decît atunci cînd debitul enzimelor pancreatice a scăzut sub 15% din normal, sau cînd pancreasul este lezat în proporție de peste 80% (7).

Studii efectuate la om au demonstrat o corelație directă între activitatea enzimelor proteolitice și lipolitice, pe de o parte, și creatoree, respectiv, steatoree, pe de altă parte (5). Înscrierea pe un grafic a debitului enzimelor secretate de pancreas și a nivelului creatoreei și al steatoreei, demonstrează o curbă hiperbolică. Ab-

şenţa enzimelor respective provoacă creatoree sau steatoree importante, iar pe măsură ce pancreasul începe să secrete aceşti indici ai maldigestiei diminuează progresiv, pînă ce secreţia ajunge la 10—15% din capacitatea maximă, peste care creşterile enzimatice nu mai produc decît scăderi minime ale creatoareei şi/sau ale steatoreei. Cercetările efectuate la pacienţii care primeau terapeutic enzime pancreatice pe cale orală au furnizat curbe mai puţin nete, deoarece o bună parte din enzimele administrate erau distruse în stomac sub acţiunea acidităţii, mai ales enzimele lipolitice, de aceea steatoreea era mai puţin influenţată comparativ cu creatoreea. Aceste constatări justifică administrarea de preparate enzimatice în doze mari, concomitent cu agenţi neutralizanţi ai acidităţii gastrice.

Absenţa congenitală a lipazei, extrem de rară, este caracterizată prin lipsa sintezei acestei enzime, toate celelalte enzime pancreatice fiind secretate normal. De aceea singura manifestare a bolii este steatoreea prin maldigestia intraluminală a lipidelor, care de asemenea nu este totală, ci afectează digestia lipidelor doar în proporţie de 50—70%. La bolnavii studiaţi formarea miceliilor mixte a fost redusă, pentru că în lipsa lipazei pancreatice s-au eliberat doar cantităţi reduse de monogliceride şi acizi graşi, absorbţia vitaminelor liposolubile a fost normală şi colipaza a fost de asemenea în cantităţi normale. Administrarea de enzime pancreatice, în special de lipază, a diminuat mult steatoreea, care nu a scăzut însă sub 10 g/24 ore (3).

Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — L'homme sans pancreas, in Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif, Gaston Doin, Paris, 1980, p. 108—111.
2. BERNSTEIN L., HERBERT V. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1973, 26, 340.
3. BOUVRY M., BERNIER J. J. — *Gastroenterology*, 1979, 3, 831.
4. BULIGESCU L., RIBET A. — Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului, vol. II, Edit. medicală, Bucureşti, 1981.
5. DIMAGNO P., GO. V., SUMMERSKILL V. H. J. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 813.
6. KIEKENS R. — Digestion et absorption digestive des graisses et des proteines chez le sujet normal et après gastrectomie. Acta Med. Belg. Edit., 1963, p. 271.
7. PLANCHE N., MARLOULIDES G., CREUSARD C., SARLES H. — *C. R. Soc., Biol.* (Paris), 1959, 657.
8. REGAN P. T., MALAGELADA R. J., DIMAGNO C. P., GO. V. — *Gut*, 1970, 20, 249.

INTESTINUL

Intestinul este împărțit anatomic și funcțional în două segmente principale — intestinul subțire și gros — care, deși sînt separate prin valva ileocecală, constituie o unitate morfofuncțională atît în condiții normale cît și în patologie.

Intestinul subțire este sediul principal al proceselor de digestie și al absorbției. Creditat mai de mult cu capacitatea de a secreta un suc conținînd numeroase enzime hidrolitice, care desăvîrșesc degradarea oligomerilor rezultați prin acțiunea enzimelor din celelalte sucuri digestive pînă la substanțe simple, absorbabile, actualmente se știe că intestinul subțire nu secretă un suc digestiv propriu-zis, dar deține un rol fundamental în digestie prin enzimele marginii „în perie" a enterocitelor și prin enzimele intraenterocitare. De asemenea, în timpul digestiei intestinul subțire este sediul unor importante transferuri hidroelectrolitice, determinate de gradiente de concentrație și osmotici, care au rolul de a dilua și/sau izotoniza conținutul intraluminal.

Digestia intestinală este deci un proces complex, realizat prin acțiunea succesivă și corelată a secrețiilor bilio-pancreatice și a enzimelor enterocitare, proces care se realizează în 3 etape:

— *etapa extracelulară* se desfășoară în lumenul intestinal și în stratul lichidian dintre filamentele glicocalixului și constă în hidroliza polimerilor alimentari pînă la stadiul de oligomeri,

— *etapa membranară* are loc la nivelul marginii „în perie" a enterocitelor, sub influența enzimelor inclavate sau fixate la suprafața membranei apicale și se continuă pînă la stadiul de monomeri;

— *etapa intracelulară,* acționînd numai în cazul unor oligomeri care s-au resorbit ca atare, este catalizată de enzime citoplasmatice și lisosomale și are ca rezultat producerea monomerilor respectivi.

Digestia este strîns corelată cu absorbția, enterocitele posedînd multiple sisteme, încă incomplet studiate, care efectuează transferul diverșilor constituenți absorbabili ai chimului din lumen în enterocit și de aici în capilarele sanguine și/sau limfatice.

Intestinul gros este sediul prelucrării finale a chimului și al formării materiilor fecale. În colonul proximal are loc o absorbție importantă de apă și electroliți, consecutiv căreia consistența conținutului fecal crește progresiv. Cantitățile minime de substanțe nedigerate sau nedigerabile, celulele epiteliale descuamate și germenii morți vor fi degradați sub influența florei aerobe și/sau anaerobe, care, prin procese biochimice diferite de cele digestive, vor genera o serie de substanțe, unele toxice, care se vor resorbi sau vor fi eliminate prin fecale. Aceste procese au loc în special în colonul distal și prin exacerbarea lor, cînd

digestia şi/sau absorbţia se fac deficitar în segmentele digestive superioare, produc aşa-numitele colopatii de fermentaţie sau de putrefacţie.

Motilitatea intestinală are rolul de a facilita digestia şi absorbţia, prin mişcările de segmentare, în timpul cît conţinutul intraluminal se deplasează aboral prin mişcările propulsive, chimul transformîndu-se lent în materii fecale. Mişcările de deplasare în masă, apărînd de cîteva ori pe zi, propulsează conţinutul colonului distal pe distanţe mai lungi, uneori chiar pînă în rect, situaţie în care se declanşează senzaţia necesităţii defecaţiei şi, atunci cînd este posibil, secvenţa complexă de procese care constituie actul defecaţiei, ce are ca rezultat evacuarea materiilor fecale.

Tulburările funcţiilor de digestie-absorbţie şi motricitate, frecvent asociate, determină un sindrom complex de malasimilaţie de origine digestive, iar tulburările dinamicii colonice, de cauze digestive sau extradigestive, provoacă constipaţiile.

Desfăşurarea normală a proceselor de digestie şi absorbţie intestinală necesită şi anumite relaţii cantitative şi calitative ale florei bacteriene, la menţinerea cărora contribuie şi intestinul prin celulele imunocompetente din structura sa şi prin sinteza de imunoglobuline, în special IgA. Prin această funcţie celulele intestinale se apără nu numai faţă de antigene particulate (microbi, virusuri, fungi), dar şi faţă de antigene neparticulate (toxine etc.) sintetizate în intestin de către flora bacteriană.

Reglarea funcţiilor intestinului subţire şi gros se face în primul rînd prin reflexe locale coordonate de plexurile intramurale şi declanşate de factori mecanici şi/sau chimici, care acţionează asupra receptorilor din mucoasă şi musculoasă. Integrarea activităţilor intestinale şi diversele reflexe viscero-viscerale se realizează prin influenţe vegetative parasimpatice şi simpatice, care se exercită asupra activităţii plexurilor intramurale. Cercetări recente sugerează participarea în procesele de reglare ale activităţilor intestinale a hormonilor secretaţi de celulele sistemului endocrin difuz, diseminate în mucoasa intestinală. Hormonii acestui sistem, acţionînd prin mecanisme endocrine, paracrine şi neurocrine, probabil că deţin roluri importante în coordonarea activităţilor motorii şi secretorii ale tractului digestiv şi ale principalelor glande digestive, precum şi în reglarea activităţii secretorii a principalelor glande endocrine implicate în procesele metabolice. Cercetările recente au adus multiple precizări asupra rolurilor fiziologice ale acestor hormoni şi asupra consecinţelor patologice ale tulburării secreţiei lor.

Intestinul subţire

Anatomia funcţională a intestinului subţire

Segment digestiv de importanţă fundamentală în procesele de asimilaţie normală, intestinul subţire este situat între sfincterul piloric şi valva ileocecală şi este alcătuit din 3 porţiuni cu funcţii parţial diferenţiate: duodenul, jejunul şi ileonul. Lungimea intestinului subţire este de 6—8 m, cu zone ce au o funcţie de adaptare evidentă. Diametrul duodenului este de 4 cm, al jejunului de 3 cm şi al ileonului de numai 1,5 cm. Duodenul, porţiunea fixă intestinală, are o lungime de

20—30 cm, se întinde de la pilor la unghiul Treitz, fiind situat integral retroperitoneal și prezentînd 4 segmente ce încadrează capul pancreasului. Jejunul și ileonul reprezintă partea mezenterială mobilă a intestinului subțire, deosebirile structurale și funcționale între aceste două segmente fiind puțin evidente. Se admite că jejunul are valvule conivente mai numeroase, mai groase și mai puternice decît ileonul. De regulă, se consideră că primele 2/5 din lungimea intestinului corespund jejunului și ultimele 3/5 ileonului (4).

Structura intestinului subțire

Structura peretelui intestinal este adaptată integral funcțiilor fundamentale de digestie și transport (absorbție) ale acestui segment (1, 4). Din exterior către lumen, intestinul prezintă următoarele tunici:

Peritoneul

Peritoneul, care învelește aproape complet ansele jejunale și ileale, se fixează pe peretele posterior abdominal prin intermediul mezenterului, ce se întinde oblic în jos și spre dreapta, de la unghiul Treitz, pînă la fosa iliacă dreaptă. Duodenul este retroperitoneal în cea mai mare parte, cu excepția bulbului. Seroasa peritoneală este compusă din celule mezoteliale situate pe un suport conjunctiv lax. Mezenterul conține vase limfatice și sanguine, ganglioni limfatici și țesut grăsos.

Stratul muscular

Stratul muscular asigură motilitatea intestinală, fiind și sediul generării fenomenelor electrice care stau la baza diverselor tipuri de contracții intestinale. Musculatura intestinală este constituită din fascicule anastomozate de celule musculare netede interconectate. Aceste fascicule, care reprezintă unitatea funcțională a mușchiului neted, sînt dispuse în două straturi, cel intern (față de lumen) cu dispoziție circulară și cel extern longitudinal, în realitate în ambele straturi fibrele constituind o rețea, mai strînsă în stratul circular decît în cel longitudinal. Cele două straturi sînt legate între ele prin punți musculare care realizează joncțiuni funcționale. Între straturile musculare se găsește plexul nervos mienteric (Auerbach).

Celulele musculare sînt fusiforme, au lungimea între 100 și 200 μm și diametrul 2—7 μm, membrană plasmatică bine dezvoltată și un singur nucleu, în vecinătatea căruia se găsesc rare organite celulare. Reticulul endoplasmic slab și puținele mitocondrii dovedesc metabolismul redus al acestor fibre musculare netede. Cea mai mare parte a citoplasmei este ocupată de fibrele nestriate, formate prin coalescența filamentelor actinice subțiri (diametrul 8 μm), grupate în număr de 15 în jurul unui filament miozinic gros (diametrul 15 μm), constituind aparatul contractil al celulei. Se mai găsesc în celulă și filamente subțiri (diametrul 10 μm), a căror structură chimică nu este cunoscută și care în ansamblu formează un fel de schelet celular.

Între celulele musculare se stabilesc contacte strînse deosebit de importante din punct de vedere funcțional, cele mai bine cunoscute fiind nexusurile, care constau în fuziunea limitată a stratului extern al membranelor celulare. Nexusurile, care reprezintă aproximativ 12% din suprafața membranară, nu sînt structuri fixe, ele se formează și se desfac, numărul lor, greu de precizat, fiind mai mare în stratul circular decît în cel longitudinal. Fuziunea membranară realizează puncte de

rezistență electrică minimă, prin care se propagă cu ușurință undele de depolarizare de la o fibră musculară la alta. Datorită nexusurilor musculatura fiecărui strat funcționează ca un sincițiu, deși anatomic este constituită din unități separate.

Stratul submucos

Stratul submucos este format din fibre elastice și conjunctive, printre care sînt dispersate limfocite, plasmocite, adipocite, eozinofile etc. La nivelul duodenului submucoasa conține glandele Brunner. Submucoasa, care intră și în structura valvulelor conivente, conține vase limfatice, arteriale și venoase și plexul nervos Meissner.

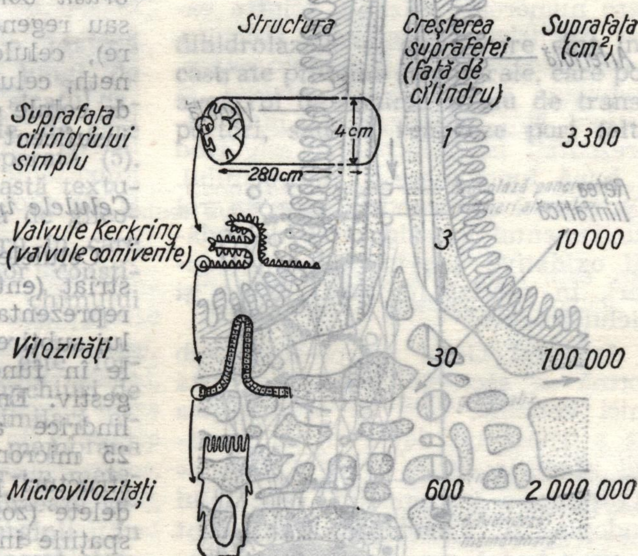


Fig. 129 — Creșterea suprafeței intestinului subțire prin diversele modificări structurale (reprodusă după Hill R. B. și Kern F. I., 1977).

Mucoasa

Mucoasa prezintă anumite particularități structurale datorită cărora suprafața de absorbție crește considerabil, ajungînd la 200—300 m². Mucoasa și submucoasa intestinală formează valvulele conivente (Kerkring) — pliuri de formă semilunară ocupînd 1/2 sau 2/3 din lumenul intestinal —, care încep să apară în duodenul descendent, au densitate maximă în jejun, diminuează spre ileonul terminal și dispar în ultimii 50 cm ai acestuia. În număr de aproximativ 800, valvulele conivente triplează suprafața mucoasei intestinale (fig. 129).

Suprafața mucoasei este catifelată din cauza prezenței vilozităților intestinale în formă de deget de mănușă sau de foi (mai frecvent în duoden). Vilozitățile au lungimea de 0,5—1 mm, sînt mai înalte în duoden, cilindrice sau conice și cu dimensiuni mai reduse în jejun. Densitatea lor scade către ileon, fiind rare în zona ileonului terminal. În număr de aproximativ 10 000 000 vilozitățile contribuie la mărirea de 30 de ori a suprafeței intestinale (fig. 129).

Vilozitățile intestinale dețin funcțiile de bază ale intestinului, acelea de a asigura procesele de digestie și de transport (absorbție). Unitate

structural-funcțională, vilozitatea este formată din epiteliul intestinal și corionul vilozitar. Existența unor fibre musculare netede în corion (mușchiul Brucke) asigură mișcările vilozităților în toate sensurile, în funcție de fazele de activitate și de conținutul intralumenal. Corionul este foarte bogat în limfocite și plasmocite, care dețin importante funcții imunologice locale și generale.

În axul central al vilozității se găsesc capilarele limfatice, denumite chilifere, care transportă lipoproteinele și alte substanțe alimentare. Paralel cu chiliferul există rețeaua

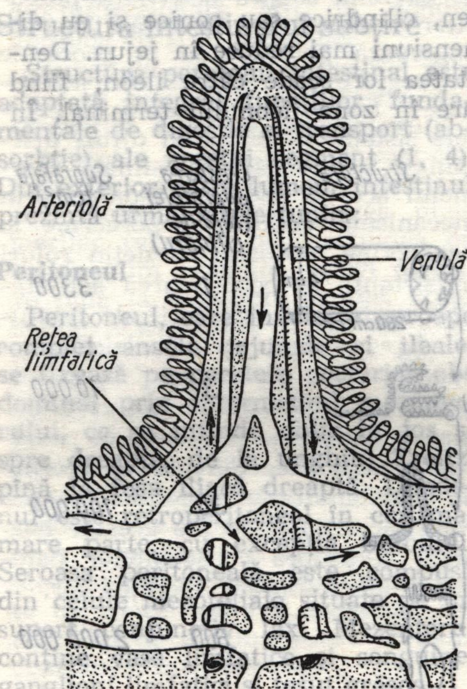


Fig. 130 — Reprezentare schematică a unei vilozități intestinale.

capilară, arterială și cea venoasă (fig. 130). Aceasta din urmă se unește dincolo de tunica musculară, cu alte vase venoase similare din alte vilozități, crescînd în diametru și vărsîndu-se apoi în vena mezenterică superioară. Capilarele vilozitare au peretele ferestruit, aspect determinat de așezarea celulelor endoteliale ale vaselor respective. Structura membranei bazale capilare este asemănătoare cu cea a membranei bazale a epiteliului vilozitar.

Structura celulară a mucoasei intestinale a constituit obiectul a numeroase studii morfologice de microscopie optică și electronomicroscopie, histoenzimologie, histochimie etc. În linii mari, mucoasa este alcătuită din epiteliul intestinal și corion *(lamina propria)* și este separată de submucoasă prin muscularа mucoasei. Celulele din structura epiteliului intestinal unistratificat care acoperă vilozitățile și glandele Lieberkühn sînt reprezentate de: enterocite (celule cu platou striat= *brush border*), celule de înlocuire sau regenerare (cripte de regenerare), celule caliciforme, celule Paneth, celule endocrine și alte tipuri de celule cu structură și funcții încă insuficent elucidate.

Celulele intestinale cu platou striat

Celulele intestinale cu platou striat (enterocitele), cele mai bogat reprezentate de-a lungul intestinului subțire, dețin roluri fundamentale în funcțiile acestui segment digestiv. Enterocitele sînt celule cilindrice avînd înălțime de circa 25 microni, legate între ele prin structuri particulare denumite bandelete (zonule) obturante, ce închid spațiile intercelulare. Pliurile membranei enterocitare contribuie de asemenea la închiderea spațiului dintre celulele vecine, care se lărgește ușor către polul bazal. În zona apicală enterocitul prezintă marginea „în perie“ sau platoul striat, constituit din prelungirile citoplasmei și membranei enterocitare denumite microvilozități. Aceste prelungiri în

număr de 650—3 000 pe celulă, avînd lungime de aproximativ 1 μ și grosime de 0,1 μ, sînt relativ egale ca înălțime și orientare și măresc suprafața mucoasei de 70—600 ori (fig. 131). Între microvilozități și

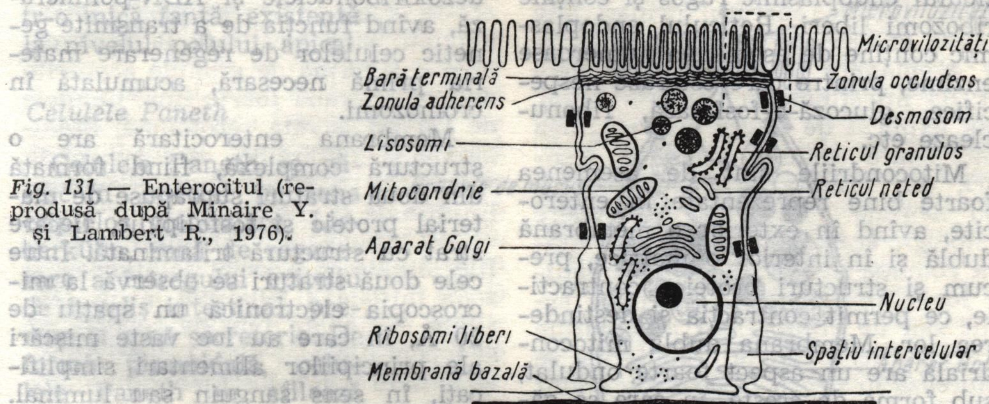


Fig. 131 — Enterocitul (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

deasupra lor se găsește o textură constituită din filamente lungi de glicoproteine, pornind din stratul extern al membranei apicale, de care aderă și nu poate fi separată (5). Generată de enterocit această textură, care poartă denumirea de glicocalix, are rolul unui filtru în care se continuă digestia unor constituenți alimentari ai chimului (fig. 132).

Fiecare microvilozitate este formată în interior din mănunchiuri de filamente, cu structură similară citoplasmei, separată de membrana enterocitară apicală printr-un material fin granulat, care realizează veritabile rădăcini ale marginii „în perie" în citoplasmă. Tot acest complex structural al apexului enterocitar este dotat cu o foarte bogată activitate enzimatică (oligopeptidaze, lactază, fosfatază alcalină, sucrază, amilază etc.). Enzimele marginii „în perie" formează complexe funcționale cu transportorii membranari, incluse în membrana apicală sub forma unui mozaic fluid. Acest model propus de Singer ar consta într-o matrice formată dintr-un dublu strat de fosfolipide, în care sînt legate prin legături fragile electrostatice anumite proteine periferice — dihidrolazele — și în care sînt incastrate proteine structurale, care pot avea rol de enzime și/sau de transportori, sau să realizeze pori (alte

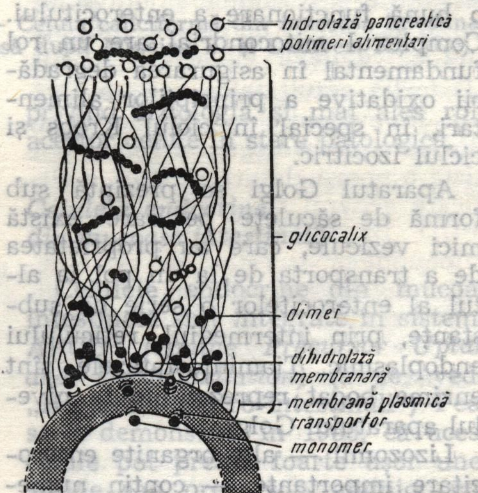


Fig. 132 — Reprezentare schematică a glicocalixului în care continuă acțiunea hidrolitică a enzimelor pancreatice pe măsura migrării polimerilor alimentari (reprodusă după Uglov A. M. 1972).

enzime ale marginii „în perie" — fosfataza alcalină, calciu-ATP-aza, enzimele de sinteză) (5).

Ergastoplasma enterocitară este situată bazal, iar citoplasma este străbătută în toate direcţiile de reticulul endoplasmic rugos şi conţine ribozomi liberi. Reticulul endoplasmic conţine de asemenea numeroase enzime, printre care esteraze nespecifice, glucoză-6-fosfatază, ribonucleaze etc.

Mitocondriile sînt de asemenea foarte bine reprezentate în enterocite, avînd în exterior o membrană dublă şi în interior o matrice, precum şi structuri proteice contractile, ce permit contracţia şi destinderea lor. Membrana dublă mitocondrială are un aspect foarte ondulat, sub formă de creste, în care se găsesc numeroase enzime, printre care: isocitricdehidrogenaza, succinicdehidrogenaza, malicdehidrogenaza, fumaraza etc. Numeroşi anioni şi cationi sînt de asemenea bine reprezentaţi în mitocondrii, asigurînd o bună funcţionare a enterocitului. Complexul mitocondrial are un rol fundamental în asigurarea degradării oxidative a principiilor alimentari, în special în ciclul Krebs şi ciclul izocitric.

Aparatul Golgi se prezintă sub formă de săculeţe pe care există mici vezicule, care au proprietatea de a transporta de la un pol la altul al enterocitelor o serie de substanţe, prin intermediul reticulului endoplasmic. Tiaminfosfatazele sînt enzime bogat reprezentate la nivelul aparatului Golgi.

Lizozomii — alte organite enterocitare importante — conţin numeroase enzime, unele implicate în metabolismul acizilor nucleici (fosfataza acidă, fosfataza fosfoproteică, ribonucleaza acidă etc.), altele în metabolizarea glucozei (α-glucozidaza, β-glucuronidaza, β-galactozidaza, α-monooxidaza), altele în metabolismul proteinelor (colagenaze, catepsina etc.).

Nucleul enterocitului este situat bazal şi conţine din abundenţă acid dezoxiribonucleic şi ADN-polimerază, avînd funcţia de a transmite genetic celulelor de regenerare materia primă necesară, acumulată în cromozomi.

Membrana enterocitară are o structură complexă, fiind formată din două straturi suprapuse de material proteic şi fosfolipidic, fiecare strat cu structură trilaminată. Între cele două straturi se observă la microscopia electronică un spaţiu de 20 Å, în care au loc vaste mişcări ale principiilor alimentari simplificaţi, în sens sanguin sau luminal. Sfingomielina, colesterolul, fosfolipidele şi proteinele din structura membranei se găsesc în proporţii relativ egale. Membranele enterocitare laterale şi bazală sînt bogate în Na^+—K^+—ATP-ază, avînd roluri importante în transferurile hidrice şi ale altor substanţe (1, 3).

Celulele caliciforme

Celulele caliciforme, care fac de asemenea parte din structura mucoasei intestinale, sînt sediul secreţiei mucusului intestinal. Ele predomină la nivelul criptelor intestinale şi sînt mai rare în vilozităţi, unde se găsesc în zona bazală şi mijlocie şi sînt foarte rare în zona vîrfului. De asemenea, frecvenţa lor, mai redusă în segmentul duodenal, este maximă în regiunea ileonului terminal. Partea apicală a celulei este prevăzută cu microvilozităţi rare şi neregulate şi este plină de granule de mucus, fapt care conferă la examenul microscopic aspectul de cupă. Baza celulelor calici-

forme, cu mult mai îngustă, conține restul organitelor celulare (fig. 133).

Secreția de mucine a celulelor caliciforme, care are loc în aparatul Golgi, este relativ continuă și eliminarea acestora la nivelul suprafeței celulare se face printr-o mică fantă, existentă la nivelul polului apical.

Celulele Paneth

Celulele Paneth se găsesc în special în zona criptelor glandulare Lieberkühn, zonă de regenerare a întregului epiteliu de înveliș intestinal, precum și zonă secretorie. De formă piramidală, celulele Paneth se efilează spre zona proximală, unde, spre deosebire de celulele caliciforme, au concentrate organitele corespunzătoare. Granulele acidofile secretate de celulele Paneth se găsesc stocate la polul apical, în timp ce zona bazală prezintă striații bazofile ce corespund ergastoplasmei. Mitocondriile celulelor Paneth se găsesc juxtanuclear și sînt foarte dense. Celulele Paneth seamănă structural, ca topografie a organitelor și ca aspect de ansamblu, cu celulele principale gastrice și pancreatice. Secrețiile enzimatice (peptidazice?), încă insuficient clarificate și mai ales secreția de lizozim sînt specifice acestor celule (5). Sinteza zimogenului se realizează în reticulul endoplasmic rugos, iar deplasarea sa sub formă de granule are loc după un ciclu metabolic bine stabilit, descris de Palade. Stimulii alimentari din lumenul intestinal, CCK și ceruleina favorizează secreția de zimogeni în afara celulelor Paneth, în timp ce inaniția duce la aglomerarea acestora în zona apicală. În prezent funcțiile și rolul celulelor Paneth sînt în studiu și există încă numeroase contradicții privind fiziologia și mai ales rolul acestor celule în stare patologică.

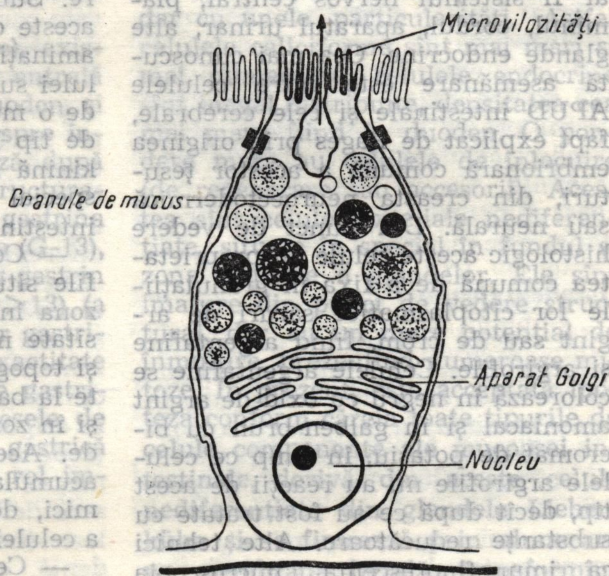


Fig. 133 — Celula caliciformă din mucoasa intestinală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).

Celulele endocrine din mucoasa intestinală

Celulele endocrine din mucoasa intestinală sînt integrate în sistemul APUD *(Amine Precursor Uptake and Decarboxilation)* (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali") Pearse a demonstrat în 1968, că aceste celule pot prelua foarte ușor unele amine sau precursori aminici cum sînt 5 hidroxitriptofanul (5-HTP) și L-Dopa. Prin procese biochimice de decarboxilare, stocare și secreție, aceste celule sînt capabile să sintetizeze unele substanțe ce corespund

integral definiției de hormon, sau substanțe ce corespund doar parțial acestei definiții (candidați de hormoni). Celulele endocrine din sistemul APUD sînt prezente și în organe sau țesuturi extradigestive, cum ar fi sistemul nervos central, plămînul, cordul, aparatul urinar, alte glande endocrine. Cea mai cunoscută asemănare este între celulele APUD intestinale și cele cerebrale, fapt explicat de Pages prin originea embrionară comună a acestor țesuturi, din creasta neuroectodermică sau neurală. Din punct de vedere histologic aceste celule au proprietatea comună de a fixa în granulațiile lor citoplasmatice săruri de argint sau de crom, fiind argentafine și argirofile. Celulele argentafine se colorează în negru cu oxid de argint amoniacal și în galben-brun cu bicromat de potasiu, în timp ce celulele argirofile nu au reacții de acest tip, decît după ce au fost tratate cu substanțe reducătoare. Alte tehnici ca imunofluorescența, microscopia electronică, histochimia și autoradiografia, au permis un studiu mai profund al celulelor endocrine APUD.

Datorită rezultatelor variate obținute în evidențierea acestor celule folosind metodologii diverse, nu există o nomenclatură și, deci, o clasificare general admisă a sistemului APUD. Importanța care se acordă polipeptidelor secretate de către celulele sistemului neuroendocrin difuz în reglarea funcțiilor digestive este deosebit de mare, fiind descrise în prezent două axe importante dirijate de ele — axul duodeno-pancreatic și cel entero-enteral. În prezent sînt mai bine studiate pe bază de criterii infrastructurale 6 tipuri de celule endocrine intestinale încadrate în sistemul APUD:

— Celulele enterocromafine (Ec), argentafine, dispuse începînd din duoden în glandele Lieberkühn. Ele au formă alungită și uneori turtită, greu de identificat fără colorații speciale, deoarece sînt mai mici decît enterocitele și dominate de dimensiunea acestora, sînt împinse de obicei către baza structurilor glandulare. Substanțele sintetizate de către aceste celule, din precursori proteici aminați, sînt localizate la baza celulei sub formă de granule acoperite de o membrană foarte fină. Celulele de tip Ec secretă serotonină, bradikinină și kalikreină, care au rol în special în reglarea funcției motorii intestinale și vilozitare.

— Celulele „S“ *(Smaller)*, argirofile situate în special în duoden și zona inițială a jejunului, au o densitate mai mare față de celulele Ec și topografie mai difuză, fiind situate la baza glandelor Lieberkühn, dar și în zona superioară a acestor glande. Aceste celule produc secretină, acumulată sub formă de granule mici, dense, sferice în zona bazală a celulei.

— Celulele „L“ (larger) sau „EG“ argirofile, sînt dispersate de-a lungul întregii mucoase intestinale, dar mai ales în duoden și ileon. Produsul lor de secreție este enteroglucagonul, depozitat în granulații mari, foarte dense, răspîndite în toată celula. Similar glucagonului pancreatic, enteroglucagonul, acționînd în corelație cu insulina, are rol în reglarea metabolismului glucidic. Există și unele funcții specifice ale EG încă insuficient sistematizate.

— Celulele „I“, argirofile, localizate în glandele Lieberkühn din duoden și jejun, sînt implicate în sinteza colecistokininei, acumulată în granule dense fără o membrană netă delimitantă.

— Celulele „D“, argirofile, răspîndite în toată mucoasa tractului intestinului subțire, sintetizează catecolamine (dopamină în special), colinesteraze nespecifice, somatostatină

și VIP, fiind implicate în special în procesele de neurotransmitere vegetativă centrală și periferică, dar și în funcțiile metabolice și reglarea neuronală centrală. Celulele D, prezente mai ales în duoden, au granule de dimensiuni variabile în care a fost evidențiat GIP.

— Celulele „G" (gastrinice), existente în special în regiunea antrală a stomacului, dar și în duoden și jejun, descresc ca frecvență spre intestinul distal. Ele sintetizează, după topografie și aspectele lor structurale, cele 5 tipuri de gastrină: gastrina obișnuită (G-17), minigastrina (G-13), gastrina mare (G-33), big-big gastrin (G>40) și gastrina mică (G>13) (a se vedea „Reglarea funcțiilor gastrice"). Nu se cunosc cu exactitate funcțiile diverselor tipuri de gastrină, dar se pare că în procesele de adaptare după chirurgia gastrică gastrinele intestinale au un rol important.

Glandele Lieberkühn

Între vilozități există orificiile criptelor intestinale Lieberkühn — repliuri ale mucoasei invaginate în corion — cu multiple funcții (secretorii, endocrine, regenerative etc.) (fig. 134).

Glandele intestinale Lieberkühn, în număr de aproximativ 180 000 000,





Fig. 134 — Schema organizării mucoasei intestinului subțire (cripte și epiteliu de suprafață, reprodusă după Castro G. A. 1977).

sînt răspîndite atît de-a lungul mucoasei întregului intestin subțire cît și în colon. Sistemul glandular intestinal se găsește în profunzimea mucoasei la baza vilozităților, apropiindu-se mult de musculatura mucoasei. Peretele glandelor este reprezentat de celule epiteliale unistratificate situate pe o membrană bazală. O mare parte din celulele ce intră în structura glandelor Lieberkühn sînt similare întrutotul cu cele din mucoasa intestinală propriu-zisă, dar cu unele particularități. Astfel celulele caliciforme sînt mai mari și mai numeroase, celulele endocrine sînt inegal distribuite, densitatea cea mai mare fiind în duoden. O pondere mare au celulele de înlocuire (de regenerare sau accesorii). Acestea sînt celule epiteliale nediferențiate, situate în special în fundul și zona mijlocie a glandelor. Ele sînt imature din punct de vedere structural, dar au un mare potențial de înmulțire, prezentînd numeroase mitoze. În prezent, este acceptată ipoteza conform căreia toate tipurile de celule componente ale mucoasei intestinale, derivă din aceste celule nediferențiate din glandele Lieberkühn și se finisează prin alunecare pe membrana bazală, transformîndu-se în enterocite mature, celule endocrine APUD, celule Paneth, celule caliciforme. Celulele Paneth și cele endocrine nu părăsesc de regulă zona glandulară, în timp ce enterocitele migrează de la baza vilozităților pînă la vîrful acestora, perfecționîndu-și pe parcurs elementele infrastructurale și bagajul enzimatic (6). Enterocitele situate la baza vilozității sînt cele mai tinere, cele existente la nivelul vîrfului sînt cele mai bătrîne, fiind pe cale de descuamare. Nu se cunoaște mecanismul

migrării enterocitelor din glande către vîrful vilozității, dar unele studii sugerează că diferențele de potențial electric de la o zonă de migrare la alta, ar constitui elementul cel mai constant observat și ar explica acest fenomen.

Prin studii autohistoradiografice se apreciază că durata timpului de mișcare a enterocitelor este de 100—125 de ore, (32a), ceea ce subliniază vastul proces de regenerare și de pierderi celulare, compensat în permanență. Același fenomen este prezent și pentru celulele caliciforme, dar el este mai puțin studiat.

Glandele Brunner

La nivelul pilorului și duodenului sistemul glandular este reprezentat de *glandele Brunner,* avînd densitatea maximă în porțiunea a doua a duodenului. Mult mai voluminoase decît glandele Lieberkühn, glandele Brunner se împart în două subgrupe: subgrupul superficial, care ocupă corionul mucoasei și subgrupul profund ce ocupă și submucoasa duodenală, fiind foarte ramificate. În partea lor bazală (distală) glandele Brunner prezintă dilatații ampulare. Sistemul glandular brunnerian este organizat în lobuli glandulari cu dimensiuni de aproximativ 1 mm, între ei fiind țesut conjunctiv elastic și rare fibre musculare netede.

Celulele glandelor Brunner sînt mari, de formă cuboidală, cu protoplasmă clară, conținînd numeroase granule de substanță tip mucoid PAS pozitive. Canalele excretoare ale lobulilor glandulari Brunner sînt foarte lungi și se deschid la suprafața mucoasei duodenale. Prin ele se scurge o secreție apoasă mucoidă conținînd o serie de enzime elaborate de epiteliul cuboidal, cel mai important grup fiind cel al kininelor.

Corionul mucoasei sau lamina propria, pe care este situată mucoasa intestinală și sistemul glandular, ocupă tot spațiul dintre epiteliul intestinal și musculara mucoasei și este constituit din țesut conjunctiv, fibre musculare netede și elemente celulare diverse, mai ales de tip limfoid. O mare parte din corion este ocupată de zonele profunde sau distale ale glandelor Lieberkühn și Brunner.

Țesutul conjunctiv este reprezentat în special de reticulină, care se condensează la baza epiteliului de înveliș, formînd membrana bazală a acestuia. Rare celule reticulare nediferențiate intră de asemenea în structura corionului mucoasei intestinale. Histiocitele, plasmocitele și mai ales limfocitele sînt reprezentantele celulare mai importante din această zonă, cu rol important în asigurarea protecției mucoasei față de numeroasele agresiuni din lumenul intestinal. În ultimul timp, s-au descris la om leucocitele globulare (talie mare, citoplasmă abundentă, cu granule mari), care migrează spre epiteliul de suprafață, avînd probabil, un rol important în transportul unor imunoglobuline la nivelul mucoasei intestinale. S-au descris de asemenea și unele celule endocrine, mai ales de tip Ec, care migrează dinspre epiteliul glandular sau de înveliș în corionul mucoasei. Țesutul limfatic din corion se poate prezenta sub formă de foliculi limfatici solitari sau sub formă de plăci Peyer, acestea avînd o densitate maximă în ileonul terminal. Plăcile Peyer, în număr de aproximativ 40, sînt alcătuite din 12—18 foliculi solitari și au lungimea de 15—20 mm. Țesutul limfoid intestinal apare ontogenetic înaintea splinei și ganglionilor limfatici, este foarte complex, are funcție de organ limfoid central, dar și periferic, iar unele din aceste funcții nu sînt încă clarificate (2).

Cinetica reînnoirii epiteliului intestinal

Cercetări efectuate *in vitro*, pe fragmente de mucoasă intestinală umană incubate cu timidină tritiată — precursor care se incorporează în nucleii ce sintetizează ADN —, au permis studiul activității proliferative și al migrării celulare, precum și calcularea timpului de reînnoire a celulelor epiteliului intestinal. Aceste cercetări au demonstrat că reînnoirea epiteliului intestinal, cea mai rapidă din organism, se face complet în 3—5 zile, cu o rată de aproximativ 1 milion de celule pe minut, fiind depășită doar de cea a celulelor tumorale.

Procesul reînnoirii epiteliului intestinal este constituit din 3 etape: multiplicare, migrare-diferențiere și exfoliere (fig. 135).

Multiplicarea celulară are loc în zona de proliferare de la baza criptelor prin diviziunea celulelor nediferențiate, ciclul celulelor avînd o durată în scădere, de la aproximativ 24 ore în jejun la 20 ore în ileon. Celulele endocrine nu suferă mitoze, iar celulele Paneth se multiplică mai lent și de aceea rămîn cantonate mai mult spre baza criptelor.

Cercetările cu timidină tritiată au precizat că în timpul diviziunii celulare nucleii celulelor nediferențiate trec prin următoarele faze succesive:

— faza de repaus (G_1) cu durată de 7—12 ore, în timpul căreia nucleii nu incorporează timidină, nu sintetizează ADN, dar elaborează timidinkinază și alte enzime implicate în sintezele de acizi nucleici.

— faza de sinteză (S) durează 12—13 ore și este caracterizată prin sinteza intensă de ADN și proteine,

— faza de repaus (G_2) de aproximativ 1,5 oră, în care nucleii din nou nu mai incorporează timidină,

— faza de mitoză durează aproximativ o oră și constă în diviziunea nucleară (7).

După cel puțin două diviziuni la baza criptei, celulele încep să migreze către suprafața mucoasei, concomitent avînd loc și diferențierea lor funcțională. În zona de maturare celulele, care încă nu au activitate funcțională, încep să sintetizeze acizi nucleici mesageri (ARNm), avansînd progresiv în zona funcțională, pe

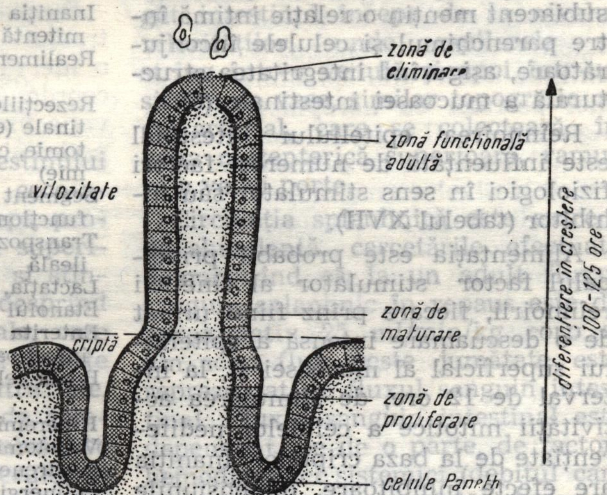


Fig. 135 — Proliferarea, diferențierea și migrarea enterocitelor în mucoasa intestinală (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1977).

măsură ce își elaborează echipamentul enzimatic caracteristic. Diferențierea se face mai ales pe două linii celulare: celule absorbante (enterocite), cele mai numeroase și cu cea mai mare rată de migrare și celule mucoase, caliciforme, care migrează mai lent și de aceea predomină la nivelul criptelor.

În sfîrșit, celulele îmbătrînite, ajunse la vîrful vilozităților, mor și se descuamă. Prin microscopia cu baleiaj s-a constatat că la polul apical al celulei senescente apare o cavitate centrală, urmată de eliminarea resturilor celulare și apoi de rearanjarea celulelor din jur care ocupă locul rămas liber (5).

Criptele Lieberkühn sînt înconjurate de o rețea importantă de fibroblaști în interiorul laminei proprii a intestinului, avînd un *turnover* rapid similar celui al celulelor epiteliale. Diviziunea și migrarea sincronă a epiteliului și mezenchimului subiacent mențin o relație intimă între parenchimul și celulele înconjurătoare, asigurînd integritatea structurală a mucoasei intestinale (6).

Reînnoirea epiteliului intestinal este influențată de numeroși factori fiziologici în sens stimulator sau inhibitor (tabelul XVII).

Alimentația este probabil principalul factor stimulator al cineticii reînnoirii, fiecare prînz fiind urmat de o descuamare intensă a epiteliului superficial al mucoasei și, la interval de 12 ore, de stimularea activității mitotice a celulelor nediferențiate de la baza criptelor. Inaniția are efecte inhibitoare, dimensiunile vilozităților diminuează, proliferarea scade și mucoasa se atrofiază. Flora intestinală exercită de asemenea efect stimulator, dovadă fiind încetinirea activității proliferative și a vitezei de reînnoire a epiteliului mucoasei la animalele *germ-free*. Bătrînețea lărgește baza vilozităților intestinale și încetinește reînnoirea.

Efecte importante asupra dinamicii procesului de reînnoire a epiteliului exercită și unii hormoni gastro-intestinali. Astfel, gastrina s-a dovedit un hormon cu acțiuni trofice, nu numai asupra mucoasei gastrice, dar și asupra celei intestinale, stimulînd activitatea proliferativă și prevenind atrofia mucoasei în cazul alimentației parenterale. Secretina are efecte antagoniste gastrinei atît asupra mucoasei gastrice cît și asupra celei intestinale, enteroglucagonul produce hipertrofia mucoasei, iar colecistokinina, deși nu pare a influ-

TABELUL XVII

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ TURNOVER-UL EPITELIULUI INTESTINULUI SUBȚIRE

Stimularea proliferării celulare	Inhibarea proliferării celulare
Inaniția intermitentă	Inaniția
Realimentarea	Alimentarea parenterală
Rezecțiile intestinale (enterectomie, colectomie)	
Segment funcțional	Segment disfuncțional
Transpoziția ileală	Transpoziția jejunală
Lactația, diabetul	
Etanolul	Metotrexat, uremia
Enterita infecțioasă	Starea *germ-free*
Boala celiacă	Deficiența de vit. B_{12}, folat
Hiperemia?	Ischemia
Vagotomia	Simpatectomia
α-adrenergicele	β-adrenergicele
Colinergicele	
Tiroxină	Tiroidectomia
Hormonul de creștere	Hipofizectomia
Glucocorticoizii	Adrenalectomia
Mineralocorticoizii	
Testosteronul	Castrarea
Gastrina, glucagonul	Horm. antitropic?

ența reînnoirea celulară, stimulează sinteza enzimatică în celulele adulte. Se mai atribuie un efect stimulator hormonului de creștere și hormonilor corticosuprarenalieni, deoarece hipofizectomia și adrenalectomia produc atrofia mucoasei. Acțiunile altor hormoni sînt mai puțin studiate. Unele vitamine din grupul B (acid folic, vitamina B_{12}), vitaminele A și D au de asemenea efect trofic asupra mucoasei intestinale.

Agresiunile fizice sau chimice modifică profund cinetica celulară. Astfel iradierea cu radiații ionizante distruge celulele din zona proliferativă, criptele se depopulează și se produce atrofia vilozitară, dar după 60—100 ore are loc o stimulare intensă a proliferării celulelor care au supraviețuit. Substanțele antimitotice în doze terapeutice întrerup la om mitozele timp de 24 ore, dar nu distrug celulele din zona de proliferare. (5).

Vascularizația intestinului subțire

Irigația arterială a intestinului subțire, împreună cu cea a ceco-apendicelui și a colonului drept, provine din artera mezenterică superioară, prin ramurile dreaptă și stîngă. Din aceste artere se desprind cele 12—15 artere intestinale, care vor iriga jejunul și ileonul. Aceste artere se anastomozează între ele, formînd mai multe rînduri de arcade, ultima denumită vasul paralel se găsește în marginea mezenterului și din ea se desprind vasele drepte perpendiculare pe intestin. Vasele drepte se împart în două ramuri, care înconjoară intestinul și din care pornesc ramuri care pătrund în tunica musculară a intestinului. Din aceste vase unele intră în submucoasă și formează o rețea largă de mici arteriole, din care unele arteriole pătrund în mucoasă. La baza vilozităților, arteriola își pierde straturile musculare și, după ce urcă în axul vilozitar, se împarte într-un număr de capilare care se găsesc chiar sub epiteliu. Aceste capilare au membrană bazală continuă, bine dezvoltată, pe care stă un endoteliu fenestrat, fenestrațiile fiind situate în dreptul celulelor absorbante. Distanța mică dintre arteriola centrală și capilarele periferice (20 µm) și timpul mediu de tranzit (20—30 sec) permit realizarea unui sistem de difuziune intervasculară contracurentului, atunci cînd există gradiente de concentrație ridicate și substanțe pentru care vasele sînt permeabile. Astfel substanțele liposolubile foarte difuzibile vor fi blocate cu ușurință la nivelul acestui sistem de schimb contracurentului, explicînd de ce ele se absorb în special pe cale limfatică.

Drenajul sîngelui venos care a irigat intestinul începe de la nivelul vilozităților, unde capilarele se strîng într-o venulă și apoi într-un sistem de vase, similar topografic cu cel arterial, care se colectează în vena mezenterică superioară, ramură a venei porte.

Circulația splanhnică este extrem de abundentă, cercetările efectuate demonstrînd că la un adult fluxul sanguin splanhnic în repaus este de aproximativ 25 ml/min/kg corp și din acest flux peste jumătate este reprezentat de fluxul sanguin intestinal. Fluxul sanguin intestinal este dependent, pe de o parte, de factori hemodinamici sistemici (debitul cardiac, presiunea arterială sistemică, volumul sanguin), sistemul vegetativ simpatic (vasoconstrictor) și parasimpatic (care scade fluxul sanguin intestinal prin contracția musculaturii netede) și substanțe neuroumorale circulante (catecolamine medulosuprarenaliene, angiotensină II, vaso-

presină cu acțiune vasoconstrictoare și glucagon, CCK cu acțiune vasodilatatoare) și, pe de altă parte, de factori locali metabolici: CO_2, ioni (K^+, Mg^{2+}), amine (histamină), polipeptide (bradikinină), lipide (prostaglandinele), nucleotide (ATP, cAMP) etc.

Intestinul, ca și alte organe (creier, rinichi, musculatură striată, cord și ficat), are capacitatea de autoreglare a irigației sale, adică de a-și menține nemodificată circulația locală în condițiile unor fluctuații ale presiunii arteriale sistemice, astfel putîndu-și conserva funcționalitatea. Hemoragiile care scad cu 20 mm Hg presiunea arterială sistemică nu influențează fluxul sanguin intestinal. În cazul unor hemoragii mari mecanismele de autoreglare sînt depășite și fluxul sanguin intestinal scade masiv. De asemenea la nivelul irigației intestinale s-a evidențiat fenomenul de „scăpare", care constă în menținerea fluxului sanguin în condițiile acțiunii unor forțe care tind să-l diminueze. Astfel în timpul stimulării continue a nervului splanhnic sau al unei perfuzii cu norepinefrină sau angiotensina II, fluxul sanguin intestinal scade ușor și trecător apoi revine la nivel normal. (4).

Fluxul sanguin intestinal și debitul cardiac cresc la vederea, mirosul sau gustarea alimentelor și mai ales ca urmare a ingestiei hranei. Aceste efecte sînt mediate de centrii nervoși superiori prin nervii vagi și poate și prin hormonii polipeptidici care se descarcă cu ocazia alimentării. Ajungerea hranei în intestin mărește de asemenea fluxul sanguin intestinal, poate ca urmare a faptului că activarea metabolică determinată de digestie și absorbție reduce tensiunea tisulară a O_2 și eliberează metaboliți vasodilatatori. În schimb, cu ocazia unor eforturi musculare puternice, deși debitul cardiac crește, fluxul sanguin intestinal scade.

Stimularea simpaticului, care are loc în orice situație în care se produce scăderea tensiunii arteriale sistemice, poate avea grave consecințe pentru irigația intestinului, deoarece, pe lîngă faptul că produce o redistribuție sanguină sistemică, determină și o redistribuție a irigației peretelui intestinal, scăzînd irigația mucoasei și concomitent crescînd aproape egal irigația muscularei. Din cauza dispozitivului structural al vaselor vilozitare, parte din O_2 din sîngele arterial trece în venule, lipsind de irigație capilarele de la vîrful vilozității, ceea ce are ca urmare necroza hemoragică a mucoasei intestinului cu sfîrșit letal. Acest accident observat la bătrînii cardiaci, este prezent și în stările de șoc (32a).

Inervația intestinului subțire

Similar celorlalte segmente ale tractului digestiv, intestinul posedă o inervație intrinsecă foarte bogată, coordonată și integrată de către inervația extrinsecă vegetativă parasimpatică și simpatică. (fig. 136).

Inervația intrinsecă

Inervația intrinsecă este constituită din neuroni, receptori și terminații nervoase repartizați în mai multe plexuri interconectate: plexul subseros (Sabados), calea de pătrundere a nervilor mezenterici, plexul mienteric (Auerbach) situat între straturile musculare longitudinal și circular, cel mai bine reprezentat, cuprinzînd 3 rețele pe același plan și, în sfîrșit, plexul submucos (Meissner), constituit dintr-un număr mai mic de neuroni. Neuronii acestor plexuri primesc aferențe de la alți neuroni din același plex sau din celelalte plexuri intramurale, de la receptori

situați în mucoasa intestinală și de la receptorii de distensie din straturile musculare, precum și de la centrii nervoși superiori, prin inervația extrinsecă parasimpatică și simpatică. Neuronii plexului Auerbach sînt predominant motori, axonii lor inervează musculatura netedă longitudinală și circulară a peretelui intestinal, iar neuronii plexului Meissner, predominant sensitivi, primesc impulsuri de la diverși receptori intestinali.

Structura histofuncțională a acestor plexuri, în special a plexului mienteric, este foarte heterogenă. Mulți din acești neuroni sînt colinergici, ei primind impulsuri stimulatoare prin fibre presinaptice parasimpatice, dar și impulsuri inhibitoare, care diminuează descărcările de acetilcolină, prin fibre postsinaptice adrenergice simpatice. Cercetările histochimice nu au evidențiat prezența de neuroni adrenergici în plexurile intramurale, în schimb, se găsesc neuroni purinergici situați în plexul Auerbach și care descarcă nucleotide purinice, cu influență inhibitoare asupra activității fibrelor musculare netede din peretele intestinal. Neuronii purinergici sînt controlați de fibre parasimpatice. În plexurile intramurale au fost evidențiate și fibre postsinaptice adrenergice, care traversează aglomerările neuronale și se distribuie direct fibrelor musculare netede. S-au descris de asemenea o serie de alți neuroni a căror funcție nu este cunoscută, dar care probabil că au ca neurotransmițător alte substanțe, în afara acetilcolinei și a norepinefrinei (serotonină, hormoni gastro-intestinali etc.).

Inervația extrinsecă

Inervația extrinsecă este realizată de fibre parasimpatice și din punct de vedere funcțional este motorie și sensitivă, cele mai multe fibre vegetative extrinseci fiind aferente, deci, afectate sensibilității.

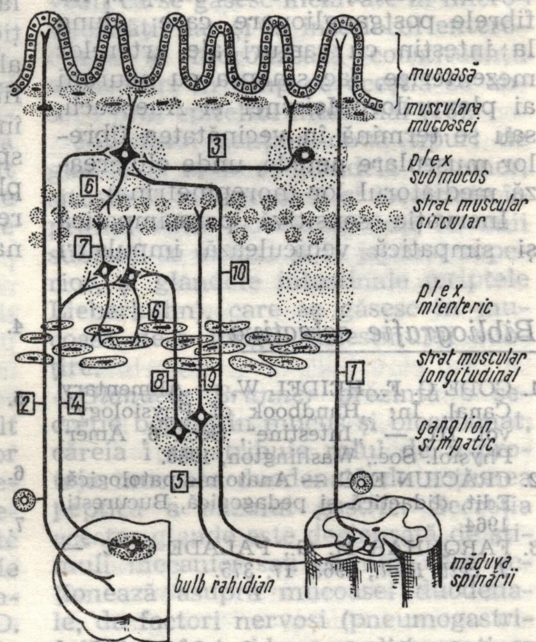


Fig. 136 — Schema inervației intrinseci și extrinseci în plexurile intramurale intestinale (reprodusă după Minaire Y. și Lambert R., 1976).
1 — fibră aferentă spinală; *2* — fibră aferentă vagală; *3* — fibră sensibilă intrinsecă; *4* — fibră eferentă presinaptică vagală; *5* — fibră eferentă presinaptică simpatică; *6* — fibră postsinaptică colinergică; *7* — fibră postsinaptică purinergică; *8* — fibră postsinaptică adrenergică acționînd pe un neuron colinergic; *9* — fibră postsinaptică adrenergică acționînd pe mușchi; *10* — fibră presinaptică simpatică.

Inervația parasimpatică motorie este reprezentată de nervii pneumogastrici ale căror fibre preganglionare, pornite din nucleul bulbar al vagului, fac sinapsa în plexurile intramurale cu neuroni colinergici sau purinergici, ce reprezintă deci neuronul postganglionar și ai căror axoni inervează musculatura nete-

dă intestinală. Inervația simpatică motorie este furnizată de nervii splanhnici, fibrele preganglionare simpatice, provenite din segmentele medulare T_8—L_3, intră în lanțul simpatic și apoi trec în ganglionii celiac și mezenterici, unde fac sinapsa, iar fibrele postganglionare, care ajung la intestin cu ramuri ale arterelor mezenterice, fac sinapsa cu neuroni ai plexurilor Meissner și Auerbach, sau se termină în vecinătatea fibrelor musculare netede, unde eliberează mediatorul lor (norepinefrina).

Inervația sensitivă parasimpatică și simpatică vehiculează impulsuri provenite de la receptorii intestinali (chemo-, osmo-, mecano-, algoreceptori), prin fibre aferente care intră în constituția nervilor pneumogastrici și splanhnici. Prin aceste impulsuri este în mod obișnuit modulată motricitatea intestinală, în funcție de caracteristicile fizico-chimice ale conținutului intestinal. Dar multe fibre aferente sensitive au neuronii în plexul Meissner și se termină în special făcînd sinapsă cu neuroni ai plexului Auerbach, prin aceste fibre realizîndu-se reflexele locale intestinale, mai ales motorii.

Bibliografie selectivă

1. CODE C. F., HEIDEL W. — Alimentary Canal. În: „Handbook of Physiology", vol. III — „Intestine", Sect. 6, Amer. Physiol. Soc., Washington, 1968.
2. CRĂCIUN E. C. — Anatomie patologică, Edit. didactică și pedagogică, București, 1964.
3. FARQUHAR M. G., PALADE G. E. — *J. cell. Biol.*, 1963, 17, 375.
4. IAGNOV Z., REPCIUC E., RUSSU G. — Anatomia omului, Edit. medicală, București, 1958.
5. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Editions Villeurbanne, 1976.
6. WILLIAMSON R. C., CLAIR M. — *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, 1 393.
7. WRIGHT N., WATSON A., MORLEY A., APPLETON D., MARKS J., DOUGLAS A. — *Gut*, 1973, 14, 603.

Fiziologia intestinului subțire

Intestinul subțire deține multiple și complexe funcții fiziologice, printre care cele mai importante sînt cele implicate direct în procesele de digestie și absorbție. Lipsit de activitate secretorie digestivă propriu-zisă, intestinul subțire deține totuși rolul fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii „în perie" și cele intraenterocitare, care hidrolizează oligomerii rezultați prin acțiunea celorlalte enzime digestive, pînă la stadiul de monomeri. Procesele de absorbție, atît de strîns corelate cu cele digestive încît practic nici nu pot fi separate, se desfășoară în cea mai mare parte în intestinul subțire, chimul care trece prin valva ileocecală fiind aproape lipsit de substanțe energogenetice sau plastice.

Efectuarea optimă a proceselor de digestie și absorbție necesită, pe de o parte, amestecul conținutului intestinal cu sucurile digestive și, pe de altă parte, propulsia lentă a chimului spre valva ileocecală, acțiuni realizate prin mișcările intestinale de segmentare și, respectiv, peristaltice.

Intestinul subțire, prin elementele imunocompetente și prin sinteza de imunoglobuline, se apără contra diverselor antigene particulate (microbi, virusuri etc.), dar și contra unor antigene neparticulate (toxine etc.). Mecanismele imunologice (sînt

completate și de alte mecanisme de apărare.

Diversele activități ale intestinului subțire sînt coordonate în primul rînd de plexurile intramurale, la rîndul lor, integrate și reglate de către sistemul vegetativ. Dar, prin hormonii secretați de către celulele sistemului APUD prezente în mucoasă, intestinul subțire posedă și un sistem propriu de reglare, probabil de importanță majoră, care coordonează atît întreaga activitate digestivă, cît și activitatea unor glande endocrine implicate în procesele de asimilație (4, 18).

Funcția secretorie a intestinului subțire

Suprafața intestinului subțire, mult amplificată prin prezența valvulelor conivente, a vilozităților și a criptelor Lieberkühn, este acoperită de enterocite — celule epiteliale adaptate specific funcțiilor lor —, rare celule caliciforme, celule Paneth și celule endocrine aparținînd sistemului APUD. Dispozitivul structural specific de la nivelul polului apical al enterocitelor, alcătuit din microvilozități — marginea „în perie“ —, amplifică și mai mult suprafața mucoasei, care ajunge la 200—500 m^2 (a se vedea „Anatomia funcțională a intestinului subțire“) (18).

Conform concepției clasice, glandele intestinale secretă un lichid bogat în enzime — sucul intestinal —, avînd rolul de a desăvîrși digestia produșilor intermediari rezultați prin acțiunea enzimelor gastrice și pancreatice, pînă la constituenți simpli absorbabili de către vilozitățile intestinale. Cercetările recente au modificat radical această concepție, demonstrînd că funcția principală a glandelor intestinale este de a genera permanent celule, mai ales epiteliale, care le înlocuiesc pe cele de la vîrful vilozităților ce se desprind continuu și cad în lumen unde sînt distruse (ciclul de viață al unei celule intestinale este de aproximativ 5 zile). Enzimele, care se presupunea că sînt secretate în sucul intestinal, s-a dovedit că se găsesc inclavate în microvilozități, dar și în interiorul enterocitelor și hidrolizează constituenții alimentari în timp ce aceștia se absorb prin epiteliul intestinal (18).

Intestinul conține două tipuri de glande și anume: glandele Brunner, situate în submucoasă și localizate în primul rînd duodenal, deși la unii subiecți se extind și la jejunul superior, și glandele intestinale (criptele Lieberkühn), care se găsesc în mucoasă de-a lungul intestinului subțire.

Glandele Brunner prezintă o secreție bogată în mucus și bicarbonat, căreia i se atribuie rolul de a proteja mucoasa duodenală de acțiunea peptică a sucului gastric. Secreția acestor glande este declanșată de stimuli mecanici sau chimici care acționează asupra mucoasei duodenale, de factori nervoși (pneumogastricul) și de factori hormonali (secretina, CCK etc.). În schimb, stimularea simpaticului inhibează secreția glandelor Brunner, înlăturînd astfel principalii factori de apărare a mucoasei bulbului duodenal și favorizînd apariția ulcerelor peptice (a se vedea „Fiziopatologia ulcerului duodenal“).

Glandele intestinale (criptele Lieberkühn) se admite că ar secreta lichid extracelular aproape pur, cu pH variabil între 6,5 și 7, lichid care ar fi imediat absorbit de către vilozitățile intestinale. Această secreție hidro-electrolitică ar avea rolul de a dilua produșii de digestie și a izotoniza conținutul intestinal, favorizînd astfel absorbția.

Cantitatea și compoziția sucului intestinal sînt greu de evaluat prin tehnicile obișnuite, mai ales în condiții fiziologice. Recoltarea acestui

suc din anse intestinale izolate, cu ajutorul unor sonde cu dublu lumen, poate permite o evaluare corectă, dar extrem de dificilă, a secreției intestinale la nivelul diverselor segmente intestinale. Asemenea studii au dus la concluzia că secreția intestinală este de 20—30 ml/24 ore pe întreg intestinul (subțire și gros), compoziția fiind foarte variabilă de la un segment la altul. Obișnuit se determină compoziția sucului intestinal care rezultă prin bilanțul dintre fluxul dinspre lumen spre sînge (absorbție) și fluxul de sens invers (secreție). După opinia unor autori aceste fluxuri ar avea valori foarte crescute și anume s-ar secreta o cantitate de aproximativ 2 000 ml/24 ore, care însă ar fi absorbită în cea mai mare parte, de aceea se preconizează chiar renunțarea la noțiunea de secreție intestinală.

Funcția secretorie intestinală sau exorbția, cum o denumesc Code și Creamer pentru a o diferenția de absorbție, s-ar realiza prin zonele situate între membranele adiacente ale enterocitelor și ar fi reglată de anumiți receptori, mai ales osmoreceptori, situați în aceste zone. Prin acest mecanism prezența în lumenul intestinal a unei soluții hiperosmolare atrage o cantitate crescută de apă. Redusă în condiții fiziologice, exorbția poate fi dereglată în anumite situații patologice, provocînd afluxuri crescute de apă, electroliți și substanțe proteice în lumenul intestinal. Una din aceste stări, cunoscută sub denumirea de sindromul choleriform, poate provoca eliminări de apă de peste 10 l/24 ore în lumenul intestinal. Alte implicații ale deteriorării funcției de exorbție intestinală vor fi prezentate în capitolul exsudației intestinale.

Lichidul intestinal este izoosmotic cu plasma și conține Na^+, K^+, Ca^{2+} și anionii totali în concentrații constante, similare celor plasmatice. Concentrațiile Cl^- și ale HCO_3^- se află în relații inverse; în jejun concentrația HCO_3^- este mai mică decît în plasmă, iar în ileon este mai mare. În lichidul intestinal se mai găsește mucus secretat de către celulele caliciforme, mici cantități de proteine plasmatice și IgA secretor, conținînd piesa de transfer secretată de celulele epiteliului intestinal.

Rolul secreției intestinale în procesele de digestie intraluminală este minor sau chiar nul. Digestia intraluminală este asigurată de enzimele pancreatice, secreția biliară și factorii specifici intraluminali, iar activitatea extrem de slabă amilolitică, proteolitică și lipolitică a secreției intestinale provine din degradarea celulelor intestinale descuamate în lumen. Rolul digestiv al enterocitelor nu se exercită prin secrețiile intestinale, ci *in situ* la nivelul polului apical enterocitar și al „marginii în perie" (a se vedea capitolul „Funcțiile de digestie și absorbție ale intestinului"). Singura enzimă secretată de celulele criptelor Lieberkühn în lichidul intestinal este enterokinaza, care activează în lumenul intestinal tripsinogenul în tripsină. Cercetări recente sugerează însă că și enterokinaza ar fi o enzimă a „marginii în perie" enterocitare.

Funcțiile de digestie și absorbție ale intestinului subțire

Privite pînă de curînd separate una de cealaltă, aceste două funcții de bază pentru „importul materiei" (Rainer) sînt în realitate strîns corelate și foarte dificil de separat. La această concluzie contribuie și datele recente privind rolul neînsemnat al secreției intestinale în cadrul digestiei intraluminale, care se realizează integral de către secrețiile

bilio-pancreatice. Noţiunile de receptori şi transportori membranari, bine conturate actualmente, subliniază complexitatea relaţiilor dintre conţinutul intraluminal şi peretele intestinal (14).

Digestia alimentelor ingerate şi absorbţia produşilor simpli rezultaţi prin acest proces sînt funcţii fundamentale ale intestinului subţire. Pînă în duoden alimentele au suferit doar modificări chimice reduse, în stomac fiind începută digestia glucidelor şi a proteinelor şi realizîndu-se mai ales pregătirea fizică a alimentelor pentru adevărata digestie, care are loc în intestinul subţire, sub acţiunea enzimelor sucului pancreatic — *digestia intraluminală* — şi a enzimelor situate la nivelul membranei enterocitare — *digestia membranară* (5, 14).

Studiile histoenzimologice ale mucoasei intestinale şi ale microvilozităţilor au evidenţiat prezenţa unor complexe enzimatice deosebit de active, care pot degrada constituenţii alimentari pînă la produşi simpli absorbabili. Aceste enzime, localizate în special la nivelul polului apical, al glicocalixului şi al „marginii în perie" a enterocitelor din cele 2/3 superioare ale vilozităţilor (deci în celulele mature), sînt sintetizate de către enterocite şi fac parte integrantă din membrana lor. Timpul de semiviaţă al unor enzime ale „marginii în perie" (oligozaharidazele) este mai scurt decît al întregii celule, de aceea se admite că distrugerea şi resinteza acestor enzime de suprafaţă au loc de mai multe ori în timpul vieţii enterocitului. Studiile experimentale au precizat că posibilităţile digestiei intraluminale sînt relativ limitate şi strîns corelate cu cele ale digestiei membranare. Unele substanţe alimentare, digerate parţial în lumen sub acţiunea enzimelor pancreatice, sînt hidrolizate în continuare de către enzimele de la nivelul apexului enterocitar, în timp ce alte substanţe sînt preluate aproape nedigerate şi digestia lor se realizează complet de către enzimele de la nivelul „marginii în perie" şi al glicocalixului (14).

Produşii rezultaţi sub acţiunea diverselor hidrolaze digestive pentru a putea fi metabolizaţi trebuie să treacă din intestin în sînge. Transportul (absorbţia) acestor produşi are loc aproape în totalitate în intestinul subţire şi se realizează printr-o membrană complexă, constituită din următoarele straturi: stratul neagitat de lichide, glicocalixul care acoperă microvilii, membrana enterocitară, citoplasma, membranele laterale şi/sau bazală enterocitare, lichidele intercelulare, membrana bazală a capilarului şi endoteliului vascular sanguin sau limfatic (41, 45, 46, 47). Stratul neagitat de apă (*„unstirred layer"*), avînd la om grosimea de aproximativ 1 mm, acoperă suprafaţa luminală enterocitară şi reprezintă o barieră pentru difuziunea unor substanţe dizolvate şi mai ales a celor particulate, putînd afecta uneori rata digestiei şi a absorbţiei lor. Glicocalixul este constituit dintr-o împîslire de filamente glicoproteice, care se inseră pe faţa externă a membranei apicale între şi deasupra microvilozităţilor. Sintetizate de enterocite, filamentele glicoproteice, spre deosebire de mucus, nu pot fi separate de suprafaţa celulară. Rolul lor la nivelul celulelor intestinale ale mamiferelor nu este încă total lămurit, dar probabil că se comportă ca un filtru, în care continuă procesele de digestie în timpul cît anumiţi constituenţi intraluminali difuzează lent spre membrana enterocitară. Aceste procese se realizează de către hidrolazele intraluminale care, fiind încărcate electropozitiv, sînt atrase şi fixate pe filamentele glicocalixului

avînd încărcătură electrică negativă la pH aproape de neutralitate. Membrana „marginii în perie“ a enterocitului apare la microscopul electronic a fi formată din 3 straturi şi anume: 2 straturi protidice, între care este un strat de lipide (în special steroli şi fosfolipide). S-au propus mai multe modele de organizare a membranei apicale, unul dintre ele fiind cel al „mozaicului fluid“, conform căruia matricea mozaicului ar fi constituită dintr-un dublu strat de fosfolipide pe care se disting două tipuri de proteine: unele periferice, legate lax prin legături electrostatice care se pot desface cu uşurinţă (dihidrolazele „marginii în perie“), altele, proteine de structură, incastrate în membrană şi deţinînd roluri de enzime, transportori, sau de a realiza pori (fosfataza alcalină, Ca^{2+}-ATP-aza, enzimele de sinteză). Acest model corespunde cel mai bine fenomenelor biologice sau funcţiilor membranei plasmatice enterocitare (14, 44).

Transportul lichidelor şi al substanţelor dizolvate prin membrana apicală enterocitară se face prin mai multe mecanisme fizico-chimice (46). La nivelul celulelor de la baza microvililor, mecanismul pentru absorbţia proteinelor şi a lipidelor probabil că este micropinocitoza (44).

În celulele mai evoluate absorbţia are loc prin difuziune simplă sau facilitată şi transport activ.

Difuziunea pasivă, primul mecanism de transport transmembranar studiat în detaliu, constă în traversarea particulelor prin membrana celulară sau pe la nivelul joncţiunilor intercelulare, pe baza gradientului de concentraţie al substanţei de o parte şi de cealaltă a membranei. Dimensiunile moleculare şi liposolubilitatea lor influenţează rata difuziunii pasive a substanţelor dizolvate, iar în cazul ionilor, care se absorb prin acelaşi mecanism, o importanţă deosebită au încărcătura lor electrică şi diferenţa de potenţial între o faţă şi cealaltă a membranei. Potenţialul luminal, care este obişnuit negativ faţă de sînge, va atrage cationii şi va respinge anionii, iar permeabilitatea relativă a epiteliului intestinal pentru ioni va determina viteza de mişcare a unui anumit ion prin membrana enterocitară ca răspuns la un anumit gradient electric. Asupra ionilor acţionează simultan atît un gradient electric cît şi unul chimic, suma lor constituind forţa globală de care depinde difuziunea fiecărui ion. Pentru un ion monovalent un potenţial de 60 mV este echivalent cu o diferenţă de concentraţie de 1/10 sau, cu alte cuvinte, un potenţial de 60 mV va produce difuziunea pasivă a unui ion printr-o membrană la fel de repede ca o diferenţă de concentraţie de 10 ori. Difuziunea pasivă are loc atît timp cît există o diferenţă de concentraţie pe cele două suprafeţe ale membranei şi încetează cînd această diferenţă dispare.

Difuziunea facilitată se face de asemenea fără consum de energie şi constă în transportul unei substanţe dizolvate, dintr-o regiune în care concentraţia ei este mai ridicată, spre o regiune în care concentraţia este mai scăzută. Transportul se face, deci, de-a lungul unui gradient de concentraţie sau al unui gradient electric şi continuă pînă ce se ajunge la o stare de echilibru. Comparativ cu difuziunea pasivă, difuziunea facilitată ajunge mai repede la starea de echilibru şi transportul poate fi foarte specific (fig. 137).

Transportul activ constă în deplasarea unei substanţe în contra unui gradient de concentraţie sau electric şi de aceea necesită un consum energetic. Energia necesară funcţionării acestui mecanism este furnizată de metabolismul celular, de aceea transportul activ al unei substanţe înce-

tează în condiții de anoxie sau ca urmare a administrării unor substanțe care afectează metabolismul (fig. 137).

Atît difuziunea facilitată cît și transportul activ se admite că se realizează cu ajutorul unor „cărăuși“, duși în celulă, complexul se disociază și Na^+ este expulzat prin membranele laterocelulare ale enterocitelor de către o pompă de Na^+, care reprezintă deci un al doilea sistem de cărăuși, iar glucoza sau aminoacidul

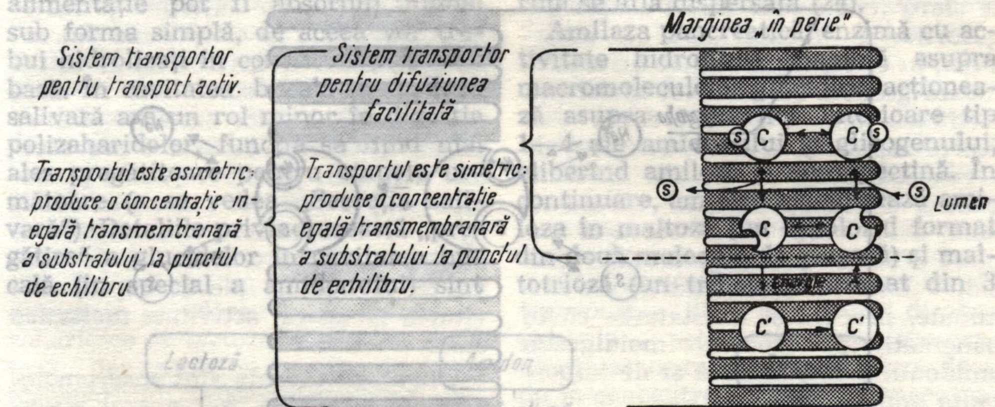


Fig. 137 — Schema unui sistem ipotetic de transport mediat. În difuziunea facilitată, transportorul C se combină cu substratul S la suprafața luminală, complexul SC difuzează prin matricea lipidică a membranei spre fața citoplasmică a membranei unde C și S se separă, S intră în citoplasmă și C difuzează din nou spre suprafața luminală a membranei. Sistemul este complet reversibil. În transportul activ reacția se echilibrează asimetric, din cauză că odată disociat complexul SC pe partea citoplasmatică a membranei C suferă unele modificări chimice și se transformă în C' care nu mai poate forma un complex cu S la suprafața citoplasmatică, ci retrodifuzează la suprafața luminală a membranei, unde suferă unele modificări chimice și se retransformă în C. Transformările chimice ale C în C' se presupune că sînt procese ce consumă energie (reprodusă după Castro G. A., 1977).

care se combină cu molecula de transportat la o suprafață a moleculei formînd un complex, care, fiind solubil în stratul lipidic al membranei, poate intra în celulă, unde complexul se disociază și substanța respectivă este eliberată (fig. 138). Astfel, pot străbate membranele celulare moleculele insolubile în lipide și prea mari ca să poată intra prin canalele apoase. În transportul unor hexoze (glucoză, galactoză) și al majorității aminoacizilor liberi se preconizează intervenția unui cărăuș, care se leagă atît de molecula de transportat cît și de Na^+, formînd un complex ternar (Na^+-cărăuș-glucoză). (Fig. 139). După ce ambii constituenți sînt introse acumulează progresiv în celulă pînă ce se stabilește un gradient de concentrație, care favorizează difuziunea prin membranele bazolaterale în spațiile intercelulare și de aici în

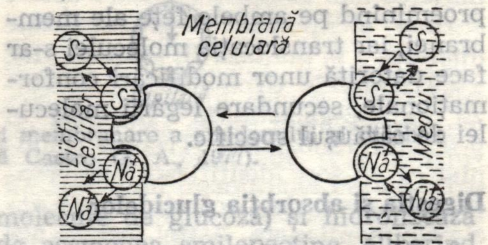


Fig. 138 — Model de transportor mobil cu două situsuri, unul specific pentru substrat altul specific pentru Na^+ (reprodusă după Crane R. K., 1965).

sînge. Nu se cunoaşte încă mecanismul fizic prin care acţionează cărăuşul pentru a realiza translocarea moleculelor. După anumite opinii cărăuşul în întregime sau doar parţial ar pătrunde prin membrană, împreună

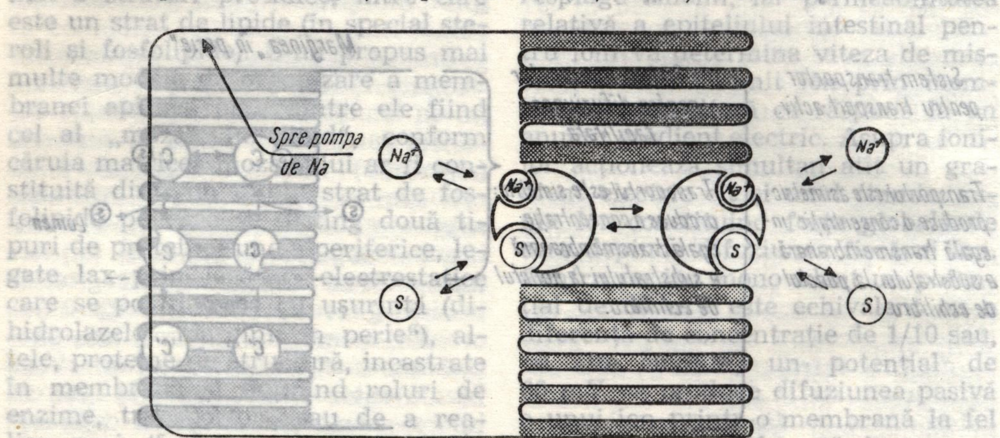


Fig. 139 — Schema unui sistem de transportori Na+-dependent pentru substanţe hidrosolubile. Energia sistemului provine de la o pompă ATP-dependentă care menţine gradientul Na+, favorizînd intrarea Na+ în celulă concomitent cu cotransportul substratului S. Cînd Na+ este pompat din celulă, este transportat mai mult Na+ din lumen şi substratul cuprins într-un complex ternar este cotransportat, ajungîndu-se la o concentraţie intracelulară a substratului superioară celei extracelulare. Un asemenea sistem poate explica transportul glucozei şi al diverşilor aminoacizi (reprodus după Castro G. A., 1977).

cu molecula pe care a legat-o, după alte opinii cărăuşul ar fi un canal prin membrana celulară cu situsuri fixe de legare, de-a lungul cărora se mişcă molecula de translocat, sau cărăuşul ar fi o proteină înclavată, dar proeminînd pe ambele feţe ale membranei, iar translocaţia moleculei s-ar face datorită unor modificări conformaţionale, secundare legării moleculei de cărăuşul specific.

Digestia şi absorbţia glucidelor

În alimentaţie obişnuită glucidele sînt reprezentate mai ales de polizaharide (amidon şi glicogen, care împreună constituie aproximativ 50—60% din total), dizaharide (zaharoza aproximativ 30% din total şi lactoza, importantă mai ales la copii) şi restul monozaharide (hexoze: glucoză, fructoză, şi pentoze: riboză, ribuloză, xiloză).

Amidonul, avînd greutate moleculară variabilă între 50 000 şi cîteva milioane, este format din două polizaharide: amiloză, un polimer constituit din molecule de glucoză unite în lanţ prin legături glucozidice 1—4 şi amilopectină, care, în afara legăturilor 1—4, la fiecare 24—30 molecule de glucoză unite în lanţ prezintă o ramificaţie cu legătură 1—6. Glicogenul seamănă ca structură moleculară cu amilopectina, dar ramificaţia cu legătură 1—6 se găseşte la fiecare 12 molecule de glucoză. Zaharoza (sucroza) este un dizaharid format din glucoză şi fructoză, lactoza este alcătuită din glucoză şi galactoză, iar trehaloza, constituent alimentar rar, este un dimer al gluco-

zei. Alimentația mai cuprinde fibrele alimentare — celuloze și hemiceluloze —, care la om nu sînt digerabile, dar la ierbivore sînt hidrolizate de β-amilaze.

Compușii glucidici complecși din alimentație pot fi absorbiți numai sub forma simplă, de aceea vor trebui hidrolizați în constituenții lor de bază. În cavitatea bucală α-amilaza salivară are un rol minor în digestia polizaharidelor, funcția sa fiind mai ales pregătitoare pentru etapele următoare (a se vedea „Secreția salivară"). Detaliile privind această „pregătire" a glucidelor în cavitatea bucală (în special a amidonului) sînt

zaharidelor pentru digestia intestinală. În intestin digestia macromoleculelor glucidice este efectuată de către α-amilaza pancreatică, atît intraluminal cît mai ales la nivelul glicocalixului, printre filamentele căruia se află dispersată (24).

Amilaza pancreatică, enzimă cu activitate hidrolitică maximă asupra macromoleculelor glucidice, acționează asupra legăturilor interioare tip 1—4 ale amidonului și glicogenului, eliberînd amiloză și amilopectină. În continuare, amilaza hidrolizează amiloza în maltoză (un diholozid format din două molecule de glucoză) și maltotrioză (un triholozid format din 3

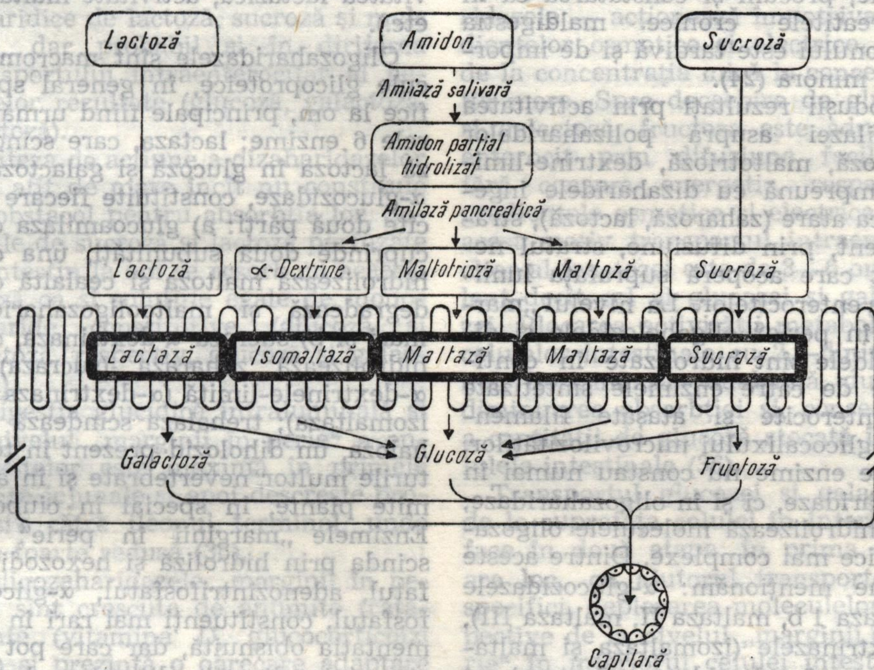


Fig. 140 — Schema digestiei luminale și membranare a amidonului și dizaharidelor (reprodusă după Castro G. A., 1977).

extrem de contradictorii. Sucul gastric, prin HCl și pepsină, care dizolvă parțial învelișurile, dilacerează fibrele musculare și rupe celuloza care înconjoară granulele de amidon, realizează de asemenea pregătirea poli-

molecule de glucoză) și hidrolizează de asemenea amilopectina, eliberînd maltoză, maltotrioză și dextrine-limită, compuși în formă de Y alcătuiți din 5—6 molecule de glucoză (fig. 140). Sub acțiunea amilazei se

formează prin hidroliza amidonului 70% maltooligozaharide (din care 40% maltoză, 25% maltotrioză și 5% oligozaharide cu 4—9 molecule de glucoză) și 30% dextrine-limită. Deoarece α-amilaza are activitate foarte slabă (contestată chiar) asupra legăturilor 1—4 exterioare ale moleculei, în condiții fiziologice nu se formează glucoză în lumenul intestinal. Acțiunea amilazei pancreatice este foarte rapidă și foarte puternică, de aceea cantitatea de enzimă necesară pentru a realiza digestia intraluminală, este relativ mică. Aceasta explică absența unei malabsorbții glucidice datorită maldigestiei intraluminale, precum și constatarea că în pancreatitele cronice maldigestia amidonului este tardivă și de importanță minoră (24).

Produșii rezultați prin activitatea α-amilazei asupra polizaharidelor (maltoză, maltotrioză, dextrine-limită), împreună cu dizaharidele ingerate ca atare (zaharoză, lactoză), străbat lent, prin difuziune, stratul neagitat care acoperă suprafața luminală a enterocitelor. La nivelul „marginii în perie“ oligoholozidele și diholozidele sînt hidrolizate în continuare de către enzimele sintetizate de enterocite și atașate filamentelor glicocalixului microvilozităților. Aceste enzime nu constau numai în dizaharidaze, ci și în oligozaharidaze, care hidrolizează moleculele oligozaharidice mai complexe. Dintre aceste enzime menționăm: α-glucozidazele (maltaza 1 b, maltaza II, maltaza III), α-dextrinazele (izomaltaza și maltaza 1 a), β-galactidaza (lactaza) și β-fructofuranozidaza. Trebuie subliniat că au fost identificate numeroase izoenzime ale fiecăreia dintre enzimele menționate. Astfel lactaza are 3 izoenzime relativ bine cunoscute: lactaza I, neutră, situată la nivelul „marginii în perie“ a membranei enterocitare, avînd pH optim de acțiune între 5,5 și 6, activă asupra lactozei și a β-galactozidelor sintetice, lactaza II, acidă, prezentă în lisosomii din zona apicală a enterocitului avînd pH optim de acțiune 4,5, activă de asemenea asupra lactozei și a β-galactozidelor sintetice și lactoza III, decelată în citoplasma din zona proximală a enterocitului, activă la pH 5,5—6, cu efect exclusiv asupra β-galactozidelor sintetice. Dintre aceste izoenzime lactaza I are efectele cele mai prompte și mai puternice asupra lactozei din lapte. Identificarea a numeroase izoenzime a impus utilizarea termenului de activitate enzimatică (de exemplu activitatea lactazică, activitate maltazică etc.).

Oligozaharidazele sînt macromolecule glicoproteice, în general specifice la om, principale fiind următoarele 6 enzime: lactaza, care scindează lactoza în glucoză și galactoză; 2 α-glucozidaze, constituite fiecare din cîte două părți: a) glucoamilaza care cuprinde două subunități, una care hidrolizează maltoza și cealaltă care degradează și maltooligozaharidele mari și b) sucraza-α-dextrinaza, care hidrolizează zaharaza (sucraza) și α-dextrinele-limită (α-dextrinaza sau izomaltaza); trehalaza scindează trehaloza, un diholozid prezent în țesuturile multor nevertebrate și în anumite plante, în special în ciuperci. Enzimele „marginii în perie“ pot scinda prin hidroliză și hexozodifosfatul, adenozintrifosfatul, α-glicerofosfatul, constituenți mai rari în alimentația obișnuită, dar care pot deriva prin digestie din alte glucide.

Oligozaharidazele au activitate maximă în jejun și sînt absente din colon. Activitatea enzimatică se evidențiază numai după ce enterocitele ies din criptele Lieberkühn și apoi se accentuează pe măsură ce aceste celule ajung spre vîrful vilozității. Sintetizate în citoplasma enterocita-

ră, olizoharidazele migrează spre „marginea în perie", pe parcurs căpătînd componenţa glucidică a moleculei lor (24).

Nu se cunosc mecanismele de transport ale moleculelor glucidice din lumenul intestinal pînă la nivelul „marginii în perie" a enterocitelor, după cum nu sînt cunoscute cu precizie nici modalităţile de acţiune ale zaharidazelor asupra moleculelor de amiloză, amilopectină, glicogen, lactoză şi sucroză, ajunse la nivelul polului apical al enterocitelor (16). Ceva mai bine se cunosc acţiunile dizaharidazelor (lactaze, sucraze şi maltaza II), care au un rol important nu numai în scindarea moleculelor dizaharidice de lactoză, sucroză şi maltoză, dar probabil şi în dirijarea transportului intraenterocitar al hexozelor rezultate (glucoză, galactoză, fructoză).

Viteza de acţiune a dizaharidazelor este atît de mare încît nu constituie un obstacol pentru absorbţia lor. Soluţiile de sucroză şi lactoză perfuzate în intestin la om se resorb cu aceeaşi viteză ca şi soluţiile egale de monozaharide constitutive (glucoză şi fructoză, respectiv, glucoză şi galactoză).

Digestia glucidică intraluminală şi la nivelul „marginii în perie" a enterocitelor este maximă în primele 3 anse jejunale şi apoi descreşte progresiv către ileonul terminal, unde este foarte redusă (36).

Oligozaharidazele „marginii în perie" sînt crescute de anumite tratamente (vitamina D, glucocorticoizi etc.) şi prezintă o oarecare adaptare în funcţie de regimul alimentar. Astfel lactaza, enzimă extrem de activă la animalul nou-născut, tinde să dispară după înţărcat, dar, dacă şobolanul este menţinut pe un regim lactat, după 8—10 săptămîni activitatea lactazică creşte din nou. Adaptarea lactazică este absentă la om, la care s-a descris o adaptare a activităţii sucrazice la conţinutul în zahăr al raţiei. Adaptarea se produce în 2—5 zile (timpul necesar pentru reînnoirea celulelor intestinale), sugerînd o acţiune asupra celulelor nediferenţiate ale criptelor.

Parte din monozaharidele rezultate difuzează înapoi în lumenul intestinal, dar cea mai mare parte a glucozei, galactozei şi fructozei este absorbită. La nivelul membranei enterocitare a polului apical, transportori specifici introduc glucoza şi galactoza în celule, printr-un mecanism activ, consumator de energie şi stochează aceste hexoze în celule pentru o perioadă scurtă. Mecanismele active de transport — după unii autori dizaharidazele — acţionează împotriva gradientelor osmotice şi electrice, deci, de la concentraţia mică la concentraţia mare. Spre deosebire de glucoză şi galactoză, fructoza este adusă în enterocit prin difuziune facilitată, fără consum energetic, respectînd gradientele osmotice şi electrice. Din acest motiv transportul intraenterocitar al fructozei este de 3—6 ori mai lent decît cel al glucozei şi galactozei. Blocarea activităţii metabolice a celulelor intestinale cu 2,4-dinitrofenol, florizină sau ouabaină, duce la diminuarea absorbţiei şi, consecutiv, a cantităţii de glucoză stocată în celulele intestinale (36).

Transportul glucozei şi galactozei de la suprafaţa celulei în interior se face în două etape: în prima etapă are loc, cu ajutorul transportorilor specifici, deplasarea moleculelor respective de la nivelul „marginii în perie" în interiorul celulei intestinale, iar în a doua etapă, hexozele respective ajung în circulaţie, prin difuziune la nivelul membranei bazale. Probabil că acelaşi transportor comun pentru glucoză şi galactoză intervine în transportul acestor hexoze, atît de la exterior în interior, cît şi către mediul sanguin. Alţi autori susţin însă că, întrucît conţinutul în glucoză

al enterocitului depășește de 2—15 ori pe cel al conținutului intestinal, deci, și pe cel plasmatic, transferul glucozei spre spațiile interstițiale și de aici în capilare s-ar face pasiv pe baza gradientului de concentrație.

Glucoza și galactoza intră în competiție pentru transportorul comun, atunci cînd sînt prezente simultan în conținutul intestinal (36). Unele cercetări sugerează că ar fi vorba de o competiție, nu pentru transportor, ci pentru furnizarea de energie. Mecanismul de transport competitiv este prezent în special în jejun și complet absent la nivelul ileonului, unde hidrolizarea lactozei este terminată. Transportul intracelular al glucozei și galactozei se supune legii Michaelis-Menten, conform căreia „combinația moleculei transportate cu ajutorul unui transportor este reversibilă, iar deplasarea intracelulară de la un pol al celulei la celălalt duce treptat la eliberarea transportorului din legătura sa cu elementul transportat" (White, 1964). Deoarece afinitatea glucozei pentru transportor este dublă față de cea a galactozei, rezultă că mecanismul competitiv al acestor hexoze acționează de regulă în favoarea glucozei. Cînd glucoza lipsește din mediul absorbabil, absorbția galactozei se face conform unei curbe hiperbolice, similară cu cea a glucozei, deci, cu aceeași viteză de transport. Fructoza, transportată prin difuziune facilitată, nu competiționează cu glucoza și galactoza pentru mecanismul de transport activ.

Un element care influențează puternic absorbția glucozei este Na^+. Concentrația Na^+ în lumenul jejunal este în medie de 100—140 mEq/l, iar în celulele intestinale de 50 mEq/l, deoarece ionul se deplasează foarte repede din interiorul enterocitelor în spațiile interstițiale unde este depozitat (28). Gradientul osmotic explică doar parțial trecerea sodiului din lumenul intestinal în enterocite, în acest proces intervenind și un gradient electric. Într-adevăr, între zona apicală a membranei enterocitare și lumenul intestinal există o diferență de potențial de 10 mV, citoplasma acestor celule fiind puternic electronegativă. Sodiul este adus din exteriorul enterocitului în interior, cu ajutorul unor transportori care sînt comuni și pentru transportul glucozei și galactozei. Sistemul transportor-Na^+-glucoză circulă din exteriorul în interiorul enterocitului, dar cantitatea de glucoză transportată este cu mult mai mare decît cea de Na^+ (28). Zona moleculară a glucozei, care se cuplează cu transportorul respectiv (dizaharidazic?), este grupul OH^-, situat la nivelul C_2.

Studii *in vitro* arată că Na^+ mai are și funcția de a permeabiliza mucoasa intestinală pentru pătrunderea glucozei și straturile suprapuse de apă (*„unstirred layer"*) pentru oligozaharide.

În interiorul enterocitului Na^+ se desface de transportor, este depozitat temporar în regiunile laterale ale citoplasmei acestuia, care funcționează ca o veritabilă pompă (pompa de sodiu). De la acest nivel Na^+ trece în spațiile interstițiale, prin mecanisme de membrană, încă insuficient clarificate. Glucoza se desface de asemenea de transportor și este depozitată difuz în enterocit. Transportorul se reîntoarce apoi în exteriorul celulei și reia ciclul fixare-transport. Energia necesară pentru transferul glucozei din mediul extracelular în celule este consumată pentru expulzia extracelulară a Na^+, contra gradientului de concentrație, datorită Na^+—K^+—ATP-azei (ipoteza Crane). Aproximativ 10% din glucoza depozitată temporar în enterocite este oxidată și folosită pentru nevoile metabolice celulare, rezultînd un excedent de acid lactic care intră apoi în circulația portală, iar restul

de glucoză trece în circulaţia venoasă portală ca atare.

Detalii privind absorbţia glucozei au putut fi obţinute prin studiile pe anse blocate, în care există un cateter cu lumen dublu şi în care se introduce glucoză, amestecată cu un marker neabsorbabil (polietilenglicol). Absorbţia glucozei s-a dovedit a fi de 3 ori mai mare în duoden decît în jejun şi de 3 ori mai mare în jejun decît în ileon, capacitatea maximă de absorbţie fiind de 4 mM/min în duoden, 1,3 mM/min în jejun şi 0,4 mM/min în ileon. Din aceste cifre rezultă că intestinul subţire are o capacitate imensă de a absorbi glucoza. (4 kg/24 ore).

Digestia lactozei, absorbţia glucozei şi galactozei se fac în cele 2/3 superioare ale vilozităţilor, în timp ce la nivelul criptelor Lieberkühn această activitate este nulă.

Se pare că există doar un control redus al absorbţiei glucozei din intestin, deşi s-au adus dovezi că osmo- şi chemoreceptorii din intestinul superior ar controla motilitatea şi evacuarea stomacului printr-un mecanism de *feedback* negativ, mediat probabil hormonal. Astfel, s-a arătat că dacă se introduc în stomac 750 ml dintr-o soluţie de citrat, ea se evacuează în intestin în 30 minute, iar dacă se adaugă în soluţie glucoză sau zaharoză volumul de soluţie evacuat în aceeaşi perioadă de timp este invers proporţional cu concentraţia zahărului. Probabil că prin acest mecanism este controlată asimilarea glucidelor de către intestin.

Fructoza este absorbită pasiv, deci, fără consum de energie, pe baza gradientului de presiune osmotică din lumenul intestinal în enterocite. Transformarea fructozei în glucoză are loc în condiţii experimentale prin fazele: fructoză → glucoză-6-fosfat → defosforilare (glucoză-6-fosfatază) → glucoză liberă. La om echipamentul enzimatic necesar pentru a parcurge aceste etape este foarte slab reprezentat, de aceea este probabil că fructoza este absorbită ca atare şi doar o mică parte este transformată în glucoză.

În tabelul XVIII sînt schematizate digestia şi absorbţia glucidelor.

Glucidele neabsorbite în intestinul subţire sînt supuse în colon acţiunii florei colice, care le transformă în acizi graşi cu lanţ scurt (propionic,

TABELUL XVIII

DIGESTIA ŞI ABSORBŢIA HIDRAŢILOR DE CARBON
(REPRODUS DUPĂ WATSON D. W. ŞI SODEMAN W. A. 1979)

Intraluminal		„*Marginea în perie*"	**Intestinal**	*Transport celular*
Amidon 60%	α-amilază →	Maltoză (Maltază); Maltotrioză (Maltază); α-Dextrine (α-Dextrinază)	→ Glucoză 60%	Transport activ (*R.L.*) →
Lactoză 10%		Lactază (*R.L.*)	→ Galactoză 5%	Transport activ →
			→ Glucoză 5%	→
Zaharoză 30%		Sucrază	→ Glucoză 15%	Transport activ (*R.L.*) →
			→ Fructoză 15%	Difuzie facilitată (*R.L.*) →

R.L. — Rate Limiting (cu rată limitată).

butiric etc.), principalii anioni ai fecalelor. Aceşti compuşi sînt în parte resorbiţi, în parte catabolizaţi în CO_2, iar în cursul diareelor la copii sînt eliminaţi în cantităţi crescute prin scaun.

Adîncirea studiilor privind mecanismele de digestie şi transport a di- şi monozaharidelor a contribuit enorm la înţelegerea unor situaţii patologice, în care datorită unor deficite genetice se produce malabsorbţia acestor substanţe.

Digestia şi absorbţia proteinelor

Proteinele din intestinul subţire au 4 surse: alimentele (60—90 g/24 ore), sucurile digestive (circa 30 g/24 ore), celulele intestinale descuamate (aproximativ 250 g zilnic cu un conţinut de 25 g/24 ore) şi pierderile plasmatice intestinale şi secreţia de către plasmocite a IgA (circa 2—4 g/24 ore). Proteinele alimentare şi cele din surse endogene sînt hidrolizate similar de către enzimele digestive, produşii finali rezultaţi din transformarea proteinelor fiind absorbiţi în proporţie de 90—95%. Procesul de digestie şi absorbţie a proteinelor este extrem de activ, zona optimă unde acestea acţionează fiind primii 80—100 cm din jejun, o mai mică parte din funcţia de transport proteic (circa 10—15%) efectuîndu-se la nivelul ileonului. În condiţii speciale (afecţiuni jejunale sau excedent de alimentaţie proteică), procesul de transport ileal este accentuat şi compensează mult timp lipsa de eficienţă totală jejunală.

Faza gastrică de digestie a proteinelor sub influenţa secreţiei pepsinice şi clorhidrice este neînsemnată, ea se limitează la hidroliza structurilor proteice ce conţin aminoacizi aromaţi, rezultînd puţine polipeptide şi aminoacizi. După gastrectomii întinse sau în gastritele severe, digestia proteinelor nu este afectată de lipsa pregătirii lor în stomac.

Etapele importante de digestie a proteinelor se realizează atît în lumenul intestinal (jejunal), sub influenţa enzimelor proteolitice pancreatice, cît şi la nivelul apexului enterocitar („marginea în perie"), produşii finali de degradare fiind aminoacizii simpli sau diaminoacizii (43).

Enzimele pancreatice care acţionează asupra proteinelor sînt de două tipuri şi anume: exopeptidaze (carboxipeptidaza A şi B) şi endopeptidaze (tripsina, chimotripsina şi elastaza). Carboxipeptidaza A acţionează asupra structurilor periferice peptidice, mai ales a acelor peptide care au la capătul C terminal aminoacizi aromatici şi aminoacizi alifatici neutri. Efectul acestei exopeptidaze este optim la nivelul structurilor terminale din moleculă, care prezintă şi un grup carboxilic liber. Carboxipeptidaza B acţionează la exteriorul structurilor proteice ce conţin acizi aminaţi bazici la capătul carboxilic terminal. Endopeptidazele acţionează asupra legăturilor interioare ale proteinelor, precum şi asupra unor lanţuri laterale ale acestora. Tripsina, principala enzimă proteolitică pancreatică de tip endopeptidazic, provine din activarea tripsinogenului de către enterokinază, procesul de deblocare a activării fiind determinat de scăderea sub nivel critic a activităţii tripsinice din lumenul intestinal. Efectul tripsinei se exercită asupra peptidelor care au în structură aminoacizi bazici (arginină şi lizină), chimotripsina acţionează asupra peptidelor avînd în structură aminoacizi aromatici, leucină, glutamină sau metionină, iar elastaza hidrolizează structurile proteice cu acizi aminaţi alifatici neutri.

Proteinele alimentare simple (albuş de ou, cazeină, gelatină etc.), precum şi cele învelite în cimentul conjunctiv (fibrele musculare din

carne și pește), sînt hidrolizate în di- și tripeptide de către enzimele pancreatice (tripsină, chimotripsină, carboxipeptidaze); nucleoproteinele din nuclei sînt degradate de către nucleazele pancreatice, iar tendoanele și fasciile mari conjunctive sînt doar parțial digerate de către colagenaza pancreatică, cea mai mare parte fiind digerate de către bacteriile colice.

Digestia intraluminală este incompletă și inegală, unii aminoacizi bazici (arginina, lizina) și neutri (valina, fenilalanina, tirozina, metionina, leucina) fiind ușor desprinși din substraturi, în timp ce glicocolul, iminoacizii (prolina, hidroxiprolina), aminoacizii hidroxisubstituiți (serina, treonina) și cei dicarboxilici (acizii aspartic și glutamic) sînt în cea mai mare parte prinși în legături peptidice și se absorb ca di- tri- și oligopeptide (3).

Rezultatul activității enzimelor proteolitice pancreatice va fi, deci, degradarea moleculelor peptidice complexe în forme mai simplificate — oligopeptidele, precum și puținі aminoacizi.

Oligopeptidele, rezultate din digestia pancreatică, conțin în medie 8—10 molecule de acizi aminați simpli. Ele sînt transportate foarte activ și rapid la nivelul enterocitelor, prin mecanisme încă necunoscute. Digestia oligopeptidelor este finisată la nivelul „marginii în perie" a enterocitelor și în zona apicală a citoplasmei acestora, unde se găsesc numeroase enzime de tip oligopeptidazic.

La nivelul polului apical al celulelor intestinale mature (cele 2/3 superioare ale vilozităților) are loc un vast proces enzimatic, care duce la hidroliza oligopeptidelor în dipeptide și aminoacizi, care apoi vor fi introduși în celulă la nivelul unor receptori specifici (1, 2, 15, 32).

Activitatea enzimatică oligopeptidazică de la nivelul „marginii în perie" vilozitare are proprietatea de a hidroliza oligopeptidele avînd în structură aminoacizi alifatici sau aromatici, pe care le transformă în structuri cu 3—2 aminoacizi. Se cunosc două grupe de hidrolaze care acționează asupra oligopeptidelor la nivelul „marginii în perie" și anume: aminooligopeptidazele, care desprind aminoacizii din capătul NH_2-terminal al oligopeptidelor, pînă ce rămîne un dipeptid sau un rest cu mai mulți aminoacizi, dintre care unul este prolina (din cauza afinității reduse a acestor enzime pentru grupele conținînd glicocol, prolină și hidroxiprolină) și dipeptidilpeptidazele, care completează acțiunea aminooligopeptidazelor, rupînd dipeptidele avînd prolină la capătul NH_2-terminal. Rezultatul acțiunii acestor enzime sînt: aminoacizi, dipeptide și tripeptide. Tripeptidazele și dipeptidazele, de asemenea bogat reprezentate la acest nivel, acționează doar parțial în continuare, transformînd o parte a acestor constituenți proteici în aminoacizi (15, 32).

Cercetări recente au precizat că activitatea oligopeptidazică, tri- și dipeptidazică este prelungită și la nivelul citoplasmei apicale a celulelor intestinale, mai mult chiar, la acest nivel s-ar finisa circa 85% din totalul activității enzimatice de mucoasă. Cu alte cuvinte, „marginii în perie" îi revine 15% din activitatea de digestie enterocitară, cea mai importantă funcție a acestei zone fiind de transport (1, 32).

Aminoacizii din lumenul intestinal precum și cei eliberați de către peptidazele „marginii în perie" sînt absorbiți cu ajutorul unor sisteme transportoare specifice, care funcționează cu consum energetic (2, 12), tabel XIX.

Sînt bine descrise cel puțin 3 sisteme de transportori-receptori pentru aminoacizi (15, 32):

TABELUL XIX

MECANISMELE DE TRANSPORT INTESTINAL AL AMINOACIZILOR (REPRODUS DUPĂ WATSON D. W. ŞI SODEMAN W. A. 1979).

Tipul	Acizi transportaţi	Tip de transport	Viteza
Monoamino-monocarboxilici →	Aromatici (tirozină, triptofan, fenilalanină) Alifatici (glicină, alanină, serină, treonină, valină, leucină, izoleucină) Metionină, histidină, glutamină, asparagină, cisteină	Activ, dependent de Na^+	Foarte rapidă
Diamino-dibazici →	Lizină, arginină, ornitină, cistină	Activ, dependent parţial de Na^+	Rapidă
Dicarboxilici →	Acid glutamic, aspartic	Mediat de transportori, dependent parţial de Na^+	Rapidă
Iminoacizi şi glicină →	Prolină, hidroxiprolină, glicină	Activ (?), dependent de Na^+	Lentă

— un sistem pentru aminoacizii neutri (monoaminaţi şi monocarboxilici) cu condiţia ca aceştia să aibă un radical carboxilic liber şi un H în poziţia α liber. Acest sistem transportă alanina, serina, metionina, leucina, izoleucina, valina, fenilalanina, triptofanul, treonina, tirozina, asparagina, histidina, citrulina. Exemplul tipic îl oferă metionina, al cărei transport şi receptor specific este competitiv pentru alţi aminoacizi din acest grup şi chiar pentru izomerii aceluiaşi aminoacid (izomerul L este de 3 ori mai bine transportat în interiorul celulei faţă de izomerul D). Afinitatea aminoacizilor pentru transportor descreşte odată cu mărirea polarităţii lanţului lateral, de aceea citrulina este mai bine absorbită decît fenilalanina. Sistemul transportor al aminoacizilor neutri asigură absorbţia aminoacizilor rezultaţi prin acţiunea aminooligopeptidazei, existînd deci o complementaritate între enzimă şi transportor (32);

— un sistem pentru aminoacizii dibazici, transportul intracelular fiind realizat prin receptori specifici, iar debitul de transport reprezentînd doar 10% faţă de cel al aminoacizilor neutri. Prin acest sistem de transport sînt absorbiţi aminoacizii: l-arginina; l-lizina, d- şi l-ornitina, l-cistina, care prezintă de asemenea competitivitatea pentru receptorii respectivi;

— un sistem specific de transportori-receptori pentru l-prolină, hidroxiprolină, sarcozină, betaină. Transportorii şi receptorii acestui sistem au multe similitudini cu sistemul de transport al aminoacizilor neutri.

Repartiţia menţionată nu este foarte strictă, unii aminoacizi, ca de exemplu glicocolul, putînd fi transportaţi atît de către sistemul transportor al aminoacizilor neutri, cît şi de cel al iminoacizilor, iar leucina favorizînd transportul aminoacizilor dibazici (12, 15). În general, puşi în soluţie comună aminoacizii dibazici sînt mai eficient absorbiţi decît cei monobazici, fapt ce sugerează că structura optică şi apartenenţa la un grup chimic sau altul au o mare importanţă pentru procesul de absorbţie. De asemenea, s-a demonstrat prin

perfuzia intestinală a unui amestec de aminoacizi la omul normal că metionina şi aminoacizii cu lanţ ramificat (leucina, izoleucina, valina) se absorb în cantităţi mai mari decît acizii glutamic şi aspartic. Aminoacizii cu lanţuri mai mari, ajung mai uşor la nivelul enterocitelor, însă transportul lor de la un pol la altul se face mai greu, în comparaţie cu aminoacizii cu lanţuri scurte. O serie de aminoacizi nu pot fi transportaţi fără a fi dezaminaţi (l-glutamic, l-aspartic), iar alţii trebuie incorporaţi în alte structuri proteice (12, 15).

Pompa de Na^+, situată în zonele laterale ale membranelor enterocitare, sau după opinii mai recente în interstiţiile dintre enterocite, deţine un rol fundamental nu numai în transferul intraenterocitar al glucozei, dar şi al aminoacizilor. Se admite că transportorul ar forma un complex cu aminoacidul şi cu Na^+, care se disociază rapid după pătrunderea în celulă a aminoacidului şi a Na^+. Consumul de energie, legat de transportul activ al aminoacizilor prin membrana luminală a enterocitului, este necesar pentru eliminarea Na^+ pe feţele laterale ale celulei. Sistemele de transport ale aminoacizilor neutri şi dibazici sînt legate de transferul concomitent al Na^+, în timp ce sistemul de transport al iminoacizilor nu este Na^+-dependent. Mecanismele importante ale funcţiei pompei de Na^+ sînt reprezentate de: concentraţia ridicată intraluminală a Na^+, schimburile cu K^+ şi activitatea transportorilor de membrană şi citoplasmatici. Cercetări recente au demonstrat însă că influxul aminoacizilor nu este strîns corelat cu influxul de Na^+, ionul neafectînd viteza maximă a influxului de aminoacizi, ci crescînd afinitatea sistemului transportor al aminoacizilor.

Transportul oligo-, tri- şi dipeptidelor din exteriorul celulei în interior, ar reveni, ca şi în cazul glucidelor, diferitelor enzime care pot traversa receptorii de membrană din exterior în interior şi invers.

Transportul direct al tri- şi mai ales al dipeptidelor prin membrana apicală a enterocitului este intens şi se produce mai rapid decît cel al aminoacizilor. Astfel s-a constatat prin perfuzii intestinale că hidrolizatul acid de proteine produce o creştere mai rapidă şi mai importantă a concentraţiei aminoacizilor decît perfuzia unei cantităţi echimoleculare de aminoacizi liberi; de asemenea, dintr-un hidrolizat tripsinic de proteine se absoarbe o cantitate mai mare de N total decît dintr-o soluţie conţinînd concentraţii echivalente de aminoacizi. Transportul peptidelor, similar celui al aminoacizilor, este activ, făcîndu-se împotriva unui gradient de concentraţie, prezintă competitivitate între di- sau tripeptide asemănătoare, dar nu şi cu aminoacizii, şi este dependent de transferurile de Na^+. Transportorii peptidelor sînt diferiţi de cei ai aminoacizilor, de aceea anumite afecţiuni genetice caracterizate prin defecte în absorbţia unor aminoacizi (boala Hartnup, cistinuria) nu se însoţesc de carenţe proteice importante, aminoacizii respectivi putînd fi absorbiţi din intestin sub formă de dipeptide. Nu se poate preciza încă importanţa relativă a absorbţiei aminoacizilor liberi sau sub formă de peptide, dar este clar că absorbţia peptidelor contribuie la creşterea absorbţiei constituenţilor proteici din lumenul intestinal (37).

La nivelul zonei apicale a enterocitelor nu are loc un proces integral de transformare a oligopeptidelor în aminoacizi, o parte din acestea rămînînd nedigerate. Transportul de la nivelul polului apical la cel bazal

— sanguin sau limfatic —, interesează deci aminoacizii rezultați din procesul final de digestie și o cotă redusă de di- și tripeptide, care pot intra ca atare în circulație. În ultimă instanță deci, aminoacizii intraente-

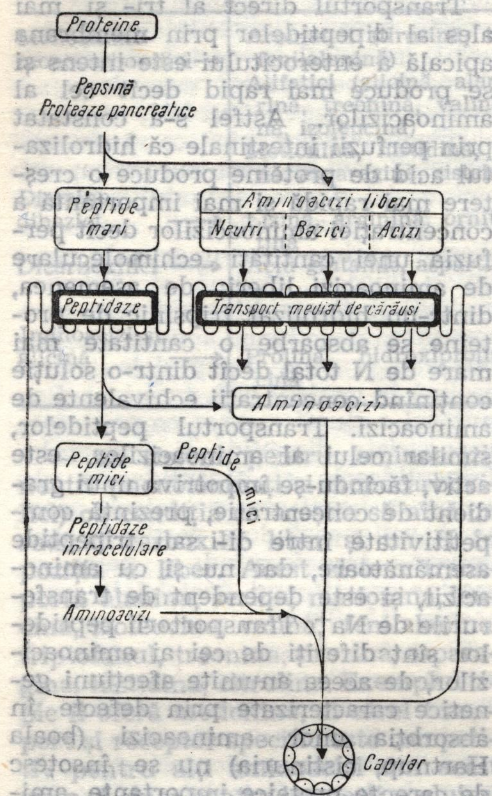


Fig. 141 — Schema digestiei și absorbției proteinelor alimentare (reprodusă după Castro G. A., 1977).

rocitari au 4 surse: gastrică (digestia pepsinică, cu rol minor), pancreatică, „marginea în perie" și intracelulară (37).

Din enterocit, aminoacizii sînt dirijați spre polul sanguin, cu precădere în circulația portală, ajungînd la nivelul hepatocitului, unde au loc intense procese metabolice, mai ales sinteze proteice. O altă parte din aminoacizii intraenterocitari sînt utilizați pentru nevoile metabolice ale mucoasei intestinale, fie în direcția normofuncționării ciclului tricarboxilic, fie pentru sinteza unor proteine intestinale. Astfel o parte din acizii aspartic și glutamic sînt transformați prin transaminare în acid piruvic, ce duce finalmente la formarea de alanină, care intră în sîngele portal. Amoniacul rezultat din degradarea microbiană a proteinelor trece de asemenea prin enterocit în circulația portală și ajunge în ficat. Dipeptidele și tripeptidele nescindate în aminoacizi, ajung de asemenea în circulația portală și apoi în ficat, unde sînt refolosite pentru sintezele proteice. Diversele competiții de transport, existente la nivelul membranei intestinale, precum și intracelular, explică viteza variabilă de trecere a oligopeptidelor și aminoacizilor din lumen către sectorul circulant. De asemenea concentrația aminoacizilor în enterocit face să fie utilizat și mecanismul pasiv de transport din celulă în sînge, alături de mecanismul activ. Sînt multe asemănări între mecanismul de transport tubular renal și cel intestinal, în ceea ce privește unii aminoacizii ca arginina, cistina, lizina și ornitina. Aceste substanțe ajung în colon unde sînt transformate în putrescină și cadaverină, ce apar apoi în urină (37).

Cercetări sistematice au precizat că, în timp de 4 ore cît durează străbaterea jejunoileonului de către un prînz lichid complex, în jejun au fost digerate 60% din proteine, (produșii rezultați fiind 40% aminoacizi și 60% oligopeptide cu 2—6 aminoacizi), iar restul de 40% din proteinele alimentare sînt digerate în ileon, rezultînd aminoacizi și oligopeptide în proporție egală. Un alt studiu a arătat că la terminarea duodenului au fost absorbite 10—20% din proteine, la intrarea în ileon 50—60% și nu-

mai aproximativ 10% ajung în colon, unde vor fi degradate de microorganisme. Viteza absorbţiei intestinale a produşilor de hidroliză ai proteinelor poate fi modificată de compoziţia prînzului, absorbţia proteinelor fiind diminuată de prezenţa glucozei şi de viteza hidrolizei, care este mai constantă de-a lungul intestinului decît cea a grăsimilor şi nu constituie un factor limitativ important. La om rata absorbţiei aminoacizilor esenţiali este influenţată de carenţele dietetice, calorice sau proteice. Pe un lot de subiecţi supuşi 14 zile la deprivare proteică sau proteino-calorică, s-a evidenţiat diminuarea ratei transportului de aminoacizi prin mucoasa jejunală şi creşterea eliminărilor de N prin scaun, deşi nu s-au constatat leziuni histologice ale mucoasei.

Digestia şi absorbţia acizilor nucleici

Digestia şi absorbţia acizilor nucleici este foarte puţin cunoscută comparativ cu cea a glucidelor şi protidelor. Pancreasul secretă enzime specifice pentru poliribonucleotide şi deoxiribonucleotide, care, acţionînd asupra ARN şi ADN, eliberează nucleotide ce sînt hidrolizate în nucleozide de către nucleotidazele situate probabil în „marginea în perie" a enterocitelor. Hidroliza nucleozidelor ribozice în bază liberă şi riboză-1-fosfat este efectuată de către o fosforilază prezentă în enterocit, dar nu se ştie dacă şi degradarea nucleozidelor deoxiribozice se face similar. Importanţa capacităţii enterocitelor de a transporta activ purinele şi pirimidinele libere este pusă la îndoială, deoarece cercetările experimentale au demonstrat că incorporarea nucleotidelor şi nucleozidelor ingerate în acizi nucleici se face cu o rată mai mare decît incorporarea cantităţilor comparabile de baze libere ingerate.

Digestia şi absorbţia lipidelor

Aportul alimentar obişnuit de grăsimi este de 80—100 g/zi, iar asimilaţia digestivă a lipidelor se face într-o proporţie de 96—98%, restul (2—4%) eliminîndu-se prin scaun. Cea mai mare parte a grăsimilor alimentare (95%) este reprezentată de trigliceride cu lanţ lung (esteri gliceridici ai unor acizi graşi cu lanţ de peste 16 atomi de carbon), de aceea, majoritatea cunoştinţelor asupra digestiei şi absorbţiei lipidelor se referă la această clasă. Restul de 5% sînt lipide structurale (fosfolipide, sfingolipide, glicolipide, glucosfingolipide), colesterol şi alţi steroli împreună cu esterii lor, ceruri, vitamine liposolubile etc. Acestor lipide alimentare li se adaugă lipidele biliare, precum şi cele din celulele intestinale descuamate şi bacteriile distruse.

Insolubile în apă sau soluţii acide, trigliceridele sînt transformate parţial la nivelul stomacului în picături, care sînt evacuate ritmic prin pilor în duoden. La acest nivel, prin stimularea receptorilor vagali din mucoasa duodenală, lipidele declanşează secreţia unor hormoni ai sistemului APUD, elaboraţi la acest nivel, mai bine studiaţi fiind secretina şi pancreozimina. Secretina declanşează secreţia pancreatică exocrină, bogată în apă şi bicarbonaţi, în timp ce pancreozimina solicită secreţia pancreatică bogată în enzime, stimulează contracţia veziculei biliare, inhibează motilitatea gastrică şi întîrzie evacuarea chimului, atunci cînd se găsesc lipide în intestinul subţire.

Secreţia pancreatică şi excreţia biliară au roluri esenţiale în faza de digestie intraluminală, jejunală, a

grăsimilor. La bolnavii operați pentru ulcer gastric sau duodenal după tehnica Reichel-Polya, digestia grăsimilor este frecvent deteriorată, datorită ocolirii cadrului duodenal de către bolul alimentar și nestimulării coordonate a secrețiilor bilio-pancreatice de către CCK—PZ. Prezența componenților biliari în duoden este importantă, deoarece favorizează două tipuri de interfețe: grăsime — apă și grăsimi — grăsimi. Secreția biliară, alături de asigurarea pH-ului specific jejunal, are un rol important în aranjarea dispozițiilor moleculare. La o concentrație denumită „critică" a sărurilor biliare (glicocolați și taurocolați de sodiu) și anume de 2 mM/l, acestea devin detergenți puternici, generînd micelii, structuri complexe macromoleculare hidrosolubile, avînd diametrul de 40—70 Å, formă cilindrică sau sferică și

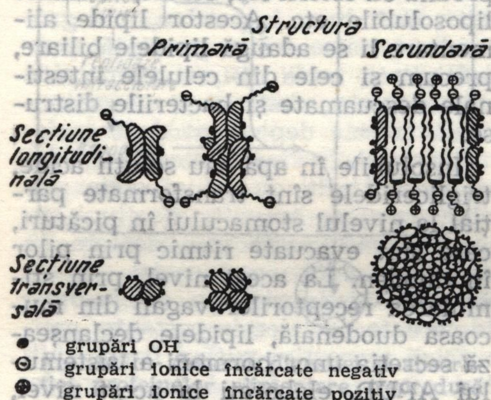


Fig. 142 — Structura primară și secundară a miceliilor sărurilor biliare în secțiune longitudinală și circulară. Miceliile secundare prezintă moleculele de fosfolipide cu acizi grași hidrofili în interiorul miceliului și grupările polare în afară. Zona hașurată reprezintă partea lipofilă a moleculei de acid biliar.

două zone distincte structural și electronic: zona polară hidrofilă, situat la exteriorul miceliului și zona nepolară hidrofilă, în partea centrală a acestuia (fig. 142).

Stomacul descarcă în duoden lipide parțial emulsionate și pancreasul enzime lipolitice. Pentru ca digestia lipidelor să decurgă normal este necesar să se realizeze un conținut aproape constant al mediului duodenal în lipide emulsionate, autocontrol care se realizează prin corelațiile inverse între conținutul duodenal în lipide și motricitatea antrală (a se vedea „Motricitatea gastrică"). Probabil că există și o reglare a descărcărilor enzimatice, dar este mai puțin importantă, deoarece enzimele pancreatice sînt întotdeauna descărcate în exces față de substrat. Corectarea acidității chimului și asigurarea unui pH optim pentru acțiunea lipazelor sînt asigurate de conținutul în bicarbonat al sucului pancreatic, reglabil în funcție de pH-ul chimului gastric și de bilă.

Procesul lipolizei începe în stomac sub acțiunea unei lipaze secretată de către glandele salivare seroase, în timpul masticației și al trecerii lipidelor în jurul limbii. Lipaza linguală are pH optim de acțiune între 4 și 6, dar își menține activitatea și la pH=2, fiind deci activă în mediul gastric acid. Secreția acestei lipaze este stimulată de regimurile cu conținut lipidic ridicat și de izoproterenol și este inhibată de simpatectomie. Consecutiv acțiunii lipazei linguale, se eliberează în stomac acizi grași, care, fiind evacuați în duoden, stimulează puternic secreția de CCK, contribuie la stabilizarea emulsiilor de trigliceride, fiind parțial ionizate la pH-ul duodenal și favorizează legarea colipazei de suprafața de emulsie. Probabil că lipaza linguală deține un rol important în digestia lipidelor, deoarece pacienții cu insuficiență pancreatică totală pot digera parțial grăsimile ingerate, chiar în lipsa administrării de lipază exogenă.

Secreția bilio-pancreatică din jejun, în special componenta biliară, favorizează emulsionarea grăsimilor,

adică dispersia complexelor trigliceridice în picături, care vor fi mai departe atacate de enzimele lipolitice pancreatice (lipazele, fosfolipazele și colesterolesteraza).

Lipaza pancreatică, inactivă în mediu acid, are activitate optimă la pH=8. Dar în jejun pH-ul optim al lipazei este scăzut la 6,5 ca urmare a legării enzimei cu colipaza, un polipeptid cu greutate moleculară 10 000, secretat de pancreas sub formă inactivă (precolipaza) și activat de către tripsină. Colipaza activă anihilează acțiunea inhibitoare a sărurilor biliare (în cantități superioare concentrației micelare „critice") asupra lipazei. Sărurile biliare formează în jurul picăturilor de grăsime un strat monomolecular, care contribuie la fragmentarea în picături și mai mici și formarea miceliilor dar, avînd o forță de adeziune la interfaza lipidică foarte mare, desprind lipaza de pe substrat și o eliberează în mediul apos. Colipaza are o forță de legare cu interfaza lipidică superioară celei a sărurilor biliare, de aceea ea se fixează pe substrat și le disloca. Lipaza, care are o afinitate specială pentru anumite situsuri proteice ale colipazei, se fixează pe aceasta, astfel ajunge în contact cu interfaza lipide-apă și își începe activitatea. Acționînd aproape exclusiv asupra trigliceridelor emulsionate, lipaza pancreatică le scindează rezultînd 2 acizi grași liberi, din pozițiile 1 și 3, β-monogliceridul din poziția 2 și foarte mici cantități de glicerol. Se admite că lipaza linguală, acționînd în stomac, și mai ales lipaza pancreatică, activă în duoden și jejun, realizează împreună digestia totalității lipidelor ingerate. Acțiunea acestor două enzime lipolitice nu depinde de prezența sărurilor biliare în intestin.

Fosfolipaza B, activată intraluminal de către tripsină, hidrolizează în special anumite fosfolipide, printre care lecitina, pe care o transformă în lizolecitină, prin desprinderea unei molecule de acid gras. Hidroliza lecitinei este de importanță fiziologică, deoarece lecitina, avînd o forță de legare cu interfaza superioară celei a colipazei și formînd un strat monomolecular, împiedică fixarea colipazei și deci acțiunea lipazei, în timp ce lizolecitina, cu o forță de legare slabă, permite fixarea colipazei pe interfază și apoi acțiunea lipazei. Acțiunea fosfolipazei de asemenea este independentă de sărurile biliare.

Colesterolesteraza, activă asupra esterilor sterolici sub formă de emulsii, micelii și cristale lichide, este dependentă de sărurile biliare, în absența cărora este inactivă. Se pare că sub influența sărurilor biliare forma monomerică a enzimei este transformată în forma polimerizată, singura activă și apărată de acțiunea distructivă a tripsinei.

Lipaza pancreatică BSDL, cu proprietăți similare lipazei din laptele uman, este stabilă în mediu acid și este activă numai în prezența sărurilor biliare. Enzima acționează asupra trigliceridelor și a numeroși esteri lipidici (în special vitamine), dar și asupra monogliceridelor rezultate prin acțiunea lipazei pancreatice. La mamifere lipaza pancreatică BSDL este răspunzătoare doar pentru cîteva procente din activitatea lipazică duodenală.

Studii *in vitro* asupra hidrolizei picăturilor de ulei au precizat că la început suprafața picăturii devine crenelată, birefringentă, prezentînd structuri cristaline reprezentate de săpunuri de calciu, formate de către acizii grași eliberați. Săpunurile de calciu cad la fundul tubului și rămîne un exces de β-monoglicerid. Apoi în jurul picăturii de grăsime se formează un nor viscos-izotropic, cu structura de cristal lichid, care con-

ține β-monoglicerid și acizi grași în proporții echimoleculare. Faza vis-coasă-izotropică se amestecă cu faza micelară, probabil la fel ca în intes-tin, deoarece compoziția fazei lipi-dice din lumen corespunde acestui tip de amestec și nu unei soluții pure de micelii. În acest mediu complex, conținînd β-monoglicerizi, esteri de colesterol și vitamine liposolubile, acționează apoi colesterolaza și lipaza BSDL desăvîrșind digestia lipidelor.

Acizii grași rezultați prin hidroliză se fixează pe miceliile biliare, în zona centrală nepolară a acestora. La acest nivel sînt atrași cu precădere acizii grași cu lanț lung de atomi de carbon (peste 16), dar și cei cu lanț mediu, împreună cu β-monogliceri-dele rezultate prin acțiunea lipazei pancreatice, constituind miceliile mixte. Formarea miceliilor mixte ac-celerează rata lipolizei, deoarece în-lătură continuu produșii finali ai pro-cesului. La începutul digestiei în lu-menul intestinal lipidele ingerate se află în fază uleioasă, deci, sub formă de picături lipidice emulsionate, iar miceliile sînt constituite din săruri biliare, colesterol și fosfolipide. Du-pă acțiunea lipazei asupra triglice-ridelor, o parte din ce în ce mai mare de acizi grași și monogliceride sînt angrenate în faza apoasă, constituită din miceliile mixte. Distribuția între faza uleioasă și cea apoasă a consti-tuienților miceliilor mixte se face în funcție de coeficientul de partaj apă-micelii al fiecăruia, care, la rîndul său, este proporțional cu polaritatea și solubilitatea în apă. Ca urmare, acizii grași cu lanț scurt sau mijlo-ciu, hidrosolubili și cu un coeficient de partaj apă-micelii ridicat, se vor afla mai ales în soluție apoasă mo-nomoleculară, în timp ce acizii grași cu lanț lung precum și colesterolul, mai puțin polari și cu coeficient de partaj mic, se vor afla în proporție de 96—99% sub formă micelară și doar în proporție de 1—4% vor fi dizolvați în apă. Ca urmare a absorb-ției continue a lipidelor, există un flux permanent între picăturile lipi-dice, faza micelară și faza apoasă monomoleculară.

Sub forma de micelii, complexul săruri biliare-acizi grași ajunge la ni-velul glicocalixului, prin mecanisme încă nelămurite. Este demonstrat în primul rînd rolul straturilor supra-puse de apă *(„unstirred layer")* în reglarea transportului miceliilor sau al acizilor grași simpli către glico-calix. Astfel, cînd cantitatea de acizi grași intrajejunali este crescută, ca efect al ingestiei mai mari de gră-simi, pătrunderea prin straturile apoase este foarte dificilă, o cantitate relativ constantă de complexe mi-celii-acizi grași ajungînd la nivelul membranei enterocitare. La acest ni-vel are loc decuplarea complexului respectiv, acizii grași fiind dirijați către receptorii specifici de membra-nă și străbătînd membrana enteroci-tară prin difuziune pasivă, fără con-sum de energie, pe baza gradientului de concentrație între lumenul intesti-nal și citoplasma enterocitului. Săru-rile biliare se reîntorc în lumenul je-junal pentru a-și relua rolul de de-tergenți în continuare, deoarece ele nu sînt absorbite în ileon ci numai în jejun. Modalitățile de transport ale miceliilor ce au fixat β-monogli-ceridul nedegradat de lipaza pan-creatică sînt identice cu cele folosite de complexul micelian cu acizi grași.

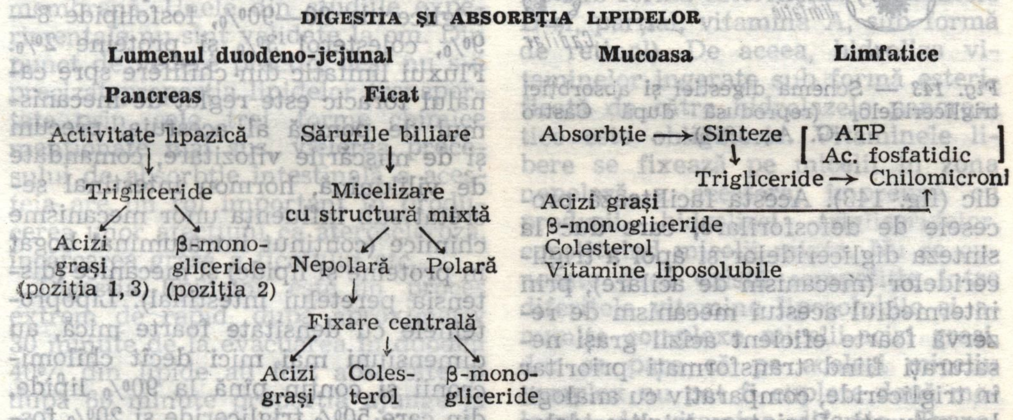
Observațiile lui Wilson și Dietschi (1974) arată că la nivelul „marginii în perie" există o bogată activitate enzimatică lipolitică, activă atît în situații fiziologice, cît mai ales în stări patologice. Trigliceridele nedi-gerate în lumen, în special cele cu lanț mediu, pot fi scindate la acest nivel în doi acizi grași și β-monogli-cerid. În insuficiența exocrină pan-

creatică acest proces este amplificat, mucoasa intestinală avînd un rol compensator în digestia grăsimilor. De asemenea, la nivelul microvilozităţilor β-monogliceridul poate fi hidrolizat în continuare, acidul gras fiind transportat în interiorul enterocitului.

Trigliceridele cu lanţ lung urmează în mod obligator aceste etape de digestie. Cele cu lanţ mediu *(Medium Chain Triglyceride*=MCT) pot fi absorbite ca atare într-un procent ce merge pînă la 40%, nesolicitînd secreţia bilio-pancreatică decît pînă la maximum 60% din cantitatea acesteia, cu aceleaşi etape şi derivaţi finali ca şi în cazul grăsimilor ce conţin în structurile lor acizi graşi cu lanţ lung. Această observaţie experimentală şi clinică nu are explicaţii satisfăcătoare în prezent, dar este folosită pentru alimentaţia bolnavilor cu steatoree, în special prin deficit pancreatic exocrin (pancretite cronice). La aceşti bolnavi, la care lipoliza este crescută, utilizarea de MCT în alimentaţie a dus la bune rezultate, datorită absorbţiei lor fără lipoliză. Pe de altă parte, acizii graşi rezultaţi din MCT sînt preferenţial preluaţi de „marginea în perie" şi membrana apicală a enterocitelor (tabelul XX).

Acizii graşi care au străbătut membrana enterocitului sînt transportaţi în citoplasmă de o proteină specifică, prezentă în concentraţie mai mare în vilozităţi decît în cripte şi în jejun decît în ileon. Această proteină transportoare *(fatty acid binding protein)*, care are o afinitate mai mare pentru acizii graşi nesaturaţi decît pentru cei saturaţi, dirijează acizii graşi spre reticulul endoplasmic neted, unde are loc refacerea moleculelor de trigliceride. Bogata activitate enzimatică, mai ales dehidrogenazică, are rol fundamental în regruparea acizilor graşi, energia necesară fiind asigurată de ATP, în special de pirofosfatul rezultat, alături de cAMP, în urma acţiunii adenilatciclazei asupra ATP-ului. Fosfodiesteraza acţionează la rîndul ei asupra cAMP-ului enterocitar, pe care îl transformă în 5 AMP, de asemenea cu rol important în rezintezele din interiorul enterocitelor. În etapele următoare, ca efect al activărilor enzimatice şi al energiei rezultată din cAMP, se formează complexe acid gras-coenzimă A (AG-CoA), care se combină cu β-monogliceridul cu aceeaşi structură (ca lungime moleculară, saturaţie etc.) şi apoi cu un nou complex AG-CoA, rezultînd o moleculă de trigli-

TABELUL XX



ceride. În cazul cînd în lumenul intestinal există o cantitate mare de grăsimi, complexul AG-CoA foloseşte o cale mai eficientă de resinteză a trigliceridelor şi anume, descompunerea α-glicerofosfatului în acid fosfati-

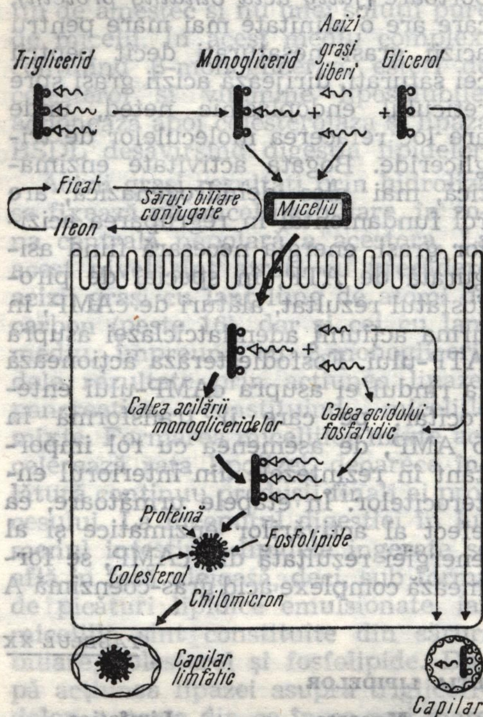


Fig. 143 — Schema digestiei şi absorbţiei trigliceridelor (reprodusă după Castro G. A., 1977).

dic (fig. 143). Acesta facilitează procesele de defosforilare, care duc la sinteza digliceridelor şi apoi a trigliceridelor (mecanism de acilare), prin intermediul acestui mecanism de rezervă foarte eficient acizii graşi nesaturaţi fiind transformaţi prioritar în trigliceride, comparativ cu analogii lor saturaţi. Resinteza trigliceridelor pe calea monogliceridelor este prioritară, deoarece are loc în celulele vilozitare, unde aportul de lipide este abundent, în timp ce calea α-glicerofosfatului este prezentă în celulele tinere ale criptelor, unde aportul lipidelor intraluminale este redus şi nevoile de fosfolipide pentru edificarea celulară sînt mari. Colesterolul, resorbit sub formă neesterificată, deoarece esterii colesterolici au fost desfăcuţi de către o colesterolesterhidrolază de origine pancreatică, este reesterificat de o colesterolesterază enterocitară.

În interiorul enterocitului trigliceridele se combină cu proteine, fosfolipide şi colesterol, rezultînd chilomicronii, care sînt transferaţi relativ rapid în chiliferele din axul vilozităţilor prin pinocitoză. S-a descris de asemenea şi un sistem microcanalicular de transfer, care leagă membrana bazală enterocitară, la nivelul unor micropori, cu limfaticele vilozitare. În enterocite se sintetizează şi lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), care intră de asemenea în circulaţia limfatică. Chilomicronii sînt formaţi dintr-o zonă centrală, care conţine acizi graşi şi colesterol şi o zonă periferică, formată din fosfolipide, proteine şi colesterol. Compoziţia chimică a chilomicronilor este astfel reprezentată: trigliceride 80—90%, fosfolipide 8—9%, colesterol 3% şi proteine 2%. Fluxul limfatic din chilifere spre canalul toracic este reglat de mecanismul de pompă al acestuia, precum şi de mişcările vilozitare, comandate de vilikinină, hormon intestinal secretat sub influenţa unor mecanisme chimice (conţinut intraluminal bogat în proteine şi lipide) şi mecanice (distensia peretelui intestinal). Lipoproteinele cu densitate foarte mică, au dimensiuni mai mici decît chilomicronii şi conţin pînă la 90% lipide, din care 50% trigliceride şi 20% fosfolipide şi colesterol, iar apoproteina reprezintă 2—15%.

O mică parte din acizii graşi ajunşi în enterocit (acizii cu lanţ scurt) nu sînt incorporaţi, prin mecanismele

descrise, în trigliceride şi apoi în chilomicroni, ci sînt transportaţi pe calea venoasă, ajungînd la ficat unde sînt metabolizaţi. Grăsimile neutre cu lanţ mediu şi scurt, trec de asemenea într-o mare proporţie în circulaţia portă, fără a fi incorporate în chilomicroni. Mecanismul de transfer enterocit-capilare venoase este relativ asemănător pentru aceste substanţe organice cu cel descris pentru trigliceride-chilomicroni şi transferul limfatic.

O serie de condiţii chimice din lumenul jejunal, mai ales prezenţa etanolului concentrat, favorizează hiperabsorbţia chilomicronilor şi VLDL.

Aceste trei modalităţi importante de transfer al lipidelor din enterocite: chilomicroni (inclusiv VLDL), trigliceride cu lanţ mediu sau scurt şi acizi graşi, precum şi cele două căi de transport, limfatică şi venoasă, au o mare importanţă teoretică şi practică. Unul din aspectele teoretice dezbătute în prezent este corelaţia dintre cantitatea de lipide intrajejunale şi viteza procesului de lipoliză, precum şi interrelaţiile lipolizei intraluminale şi eventual la nivel de membrană. Unele din studiile experimentale nu sînt validate la om. Din punct de vedere practic, deşi nu s-a precizat proporţia lipidelor transportate prin cele trei forme chimice menţionate mai sus, vicierea procesului de absorbţie intestinală a acesteia are un rol important în producerea unor afecţiuni ca ateroscleroza, încărcarea grasă a ficatului etc.

Digestia lipidelor este un proces extrem de rapid, după aproximativ 30 minute de la evacuarea în duoden 40% din lipide au fost absorbite şi după 60 minute proporţia ajunge la 70%. Aceste grăsimi reprezintă cele care au fost evacuate rapid din stomac şi au ajuns în jejunul proximal şi mediu în primele 30 minute. Restul alimentelor, care sînt evacuate în continuare mai lent, în următoarele 2—3 ore sînt digerate şi absorbite în proporţie de 70% în intestinul proximal şi 80% în cel mijlociu. Absorbţia în ileon depinde de viteza tranzitului dar, deşi cantităţile de lipide care ajung aici sînt variabile între 50% în primele boluri alimentare care au progresat foarte rapid şi 10% în fracţiunile următoare, resorbţia lipidelor este aproape totală. Variaţii în resorbţia intestinală a lipidelor creează doar timpul de evacuare a stomacului, dar există şi în cazul intestinului mecanisme care încetinesc debitul de pătrundere a fracţiunilor mai tardive ale alimentelor în intestin.

Absorbţia vitaminelor liposolubile

Absorbţia vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) este relativ puţin cunoscută în detaliu. Cercetările actuale au precizat că mecanismele absorbţiei acestor vitamine sînt asemănătoare cu cele ale trigliceridelor.

Vitaminele liposolubile sînt prezente în alimentaţie fie sub formă liberă (vitamina E sau vitamina K), fie sub formă esterificată (vitaminele D şi, parţial, vitamina A, sub formă de retinol). De aceea, hidroliza vitaminelor ingerate sub formă esterificată de către hidrolazele pancreatice este obligatorie. Vitaminele libere se fixează pe micelii în zona nepolară a acestora, împreună cu produşii hidrolizei trigliceridelor, constituind micelii mixte. Nu se cunoaşte dacă există competiţie între diferitele vitamine liposolubile şi anumite complexe micelii-acizi graşi, dar se pare că pe acelaşi miceliu complex nu pot fi cuplate două molecule de vitamine diferite. Transportul complexelor miceliene pe care sînt cuplate vitamine liposolubile din lumenul jejunal la enterocite este realizat de către „cărăuşi“ încă neidentificaţi şi este mai lent decît

cel al complexelor miceliene obișnuite. Complexele mixte trebuie să străbată cel puțin 3 structuri suprapuse de apă (*„unstirred layer“*), care au rol de reglare a proceselor dinamice lumen-epiteliu intestinal. La acest nivel (glicocalix) complexul miceliu-acizi grași-vitamină liposolubilă este scindat în elementele constitutive, acizii grași și vitaminele liposolubile fiind transportați în interiorul enterocitelor prin receptori specifici separați. O parte redusă a vitaminelor liposolubile se află în faza apoasă a conținutului intestinal și ajung în glicocalix, după ce au străbătut „stratul neagitat“ la nivelul porilor rezultați prin mișcările longitudinale ale celor 3 straturi de apă.

Prezența bilei în intestin este absolut obligatorie pentru absorbția vitaminelor K, în timp ce celelalte vitamine liposolubile pot să circule spre glicocalix și sub formă hidrosolubilă. Această situație este în contradicție cu datele clinice, care arată că manifestările malabsorbției vitaminelor A și D sînt mai precoce în obstacolele biliare, comparativ cu cele ale malabsorbției vitaminei K. Această contradicție se explică prin sinteza excedentară de vitamină K de către flora intestinală, urmată de absorbția ei în segmentele distale ale intestinului.

Transportul vitaminelor liposolubile prin membrana enterocitară se face pasiv, cu excepția vitaminelor K_1 și K_2, care se absorb prin mecanisme active, independente de Na^+, contra unor gradiente de concentrație (în schimb vitamina K_3 se absoarbe pasiv). Unele cercetări recente sugerează că miceliile complexe pot pătrunde prin anumiți pori ai membranei enterocitare, de unde sînt preluate de citoplasma apicală, care ar avea funcție de decuplare. Vitamina A se absoarbe atît ca ester (retinol) cît și ca provitamină (β-caroten), prima avînd o viteză de absorbție mai mare, apoi în celula intestinală carotenul este transformat în retinol care este reesterificat. Vitaminele D, E și K nu suferă un asemenea proces (19).

În celulele intestinale vitaminele liposolubile sînt incorporate, împreună cu alți constituenți lipidici, în chilomicroni și VLDL (vitamina E este legată de o VLDL specifică, de aceea în abetalipoproteinemie există o carență de vitamina E). Sub această formă de transport vitaminele liposolubile părăsesc enterocitele, mai ales pe cale limfatică, dar parțial și pe cale portală (vitaminele A și E).

Metodele convenționale de bilanț dovedesc că absorbția vitaminelor liposolubile nu este un proces prea eficient, din cantitatea ingerată se absoarbe 6—60% vitamină A, 60—90% vitamină D, 60—80% vitamină E și 40—50% vitamină K. Dar dozarea vitaminelor liposolubile în scaune furnizează cifre prea mici, din cauză că vitaminele neresorbite din intestin sînt distruse în lumen de către flora bacteriană. În plus, aceste metode nu țin cont de circuitul enterohepatic pe care îl suferă toate vitaminele liposolubile, de aceea nu măsoară absorbția lor reală.

Absorbția vitaminelor hidrosolubile

Absorbția vitaminelor hidrosolubile este și mai puțin cunoscută, comparativ cu cea a vitaminelor liposolubile. Cu excepția malabsorbției vitaminei B_{12}, care induce anemia Biermer, malabsorbția celorlalte vitamine din această categorie este extrem de rar întîlnită. Mecanismele majore de absorbție a vitaminelor cu moleculă mică (piridoxina, riboflavina, nicotinamida, acidul ascor-

bic, biotina) sînt pasive, dar cu pondere mai mică intervin şi unele mecanisme active (în special pentru tiamină).

— *Vitamina B_1 (tiamina),* puternic bazică şi cu greutate moleculară relativ ridicată, este prezentă în toate alimentele de origine vegetală sau animală. Nevoile zilnice de tiamină sînt de 1—2 mg/24 ore (1 mg pentru 1 000 calorii produse prin consum glucidic), dar cantitatea absorbită este de 4 mg. Sediul de absorbţie este jejunul, care are o capacitate relativ limitată de a absorbi această vitamină. Pînă la o cantitate de 4 mg, posibilitatea de absorbţie creşte direct proporţional cu doza, dar peste 4 mg procesul de absorbţie scade foarte mult. Această comportare se datorează faptului că tiamina este transportată de un transportor specific cu mare afinitate pentru vitamină, dar cu capacitate maximă foarte limitată. De aceea, administrarea pe cale orală a unor doze mari de tiamină este inutilă, cantităţile care depăşesc capacitatea maximă de absorbţie (8—14 mg/24 ore) fiind eliminate prin scaun. Se pare că există un *feedback* între depozitele tisulare de vitamină B_1 (musculare, hepatice, nervoase) şi posibilităţile de absorbţie jejunală. Transportorul vitaminei B_1 din lumenul intestinal în enterocit ar fi după unii autori fosfopirokinaza, o enzimă care fosforilează tiamina. Traversarea membranei enterocitare este facilitată de asemenea de fosfopirokinază, mecanismul fiind activ, deci uşor saturabil. Nu se cunosc date privind transportul tiaminei de la polul luminal la cel sanguin. Forma activă de utilizare a vitaminei B_1 este cocarboxilaza şi esterul pirofosforic, ambele cu rol important în decarboxilarea aminoacizilor, mai ales a α-cetoacizilor. Procesele de cocarboxilare şi pirofosfatarea tiaminei au loc probabil în ficat.

— *Vitamina B_2 (riboflavina)* se găseşte din abundenţă în grîu (mai ales germinat), orez, ovăz, carne, ficat. Doza zilnică necesară este de 1—2 mg, dar absorbţia sa poate atinge 8 mg/24 ore. După administrare orală concentraţia maximă sanguină este atinsă după 60—80 minute. Pentru doze orale cuprinse între 1 şi 20 mg excreţia urinară a vitaminei creşte proporţional cu doza, fiind de aproximativ 60%, dar pentru doze de peste 50 mg excreţia urinară nu mai creşte, dovedind că procesul este saturabil. Sediul absorbţiei riboflavinei este jejunul proximal, procesul de absorbţie fiind pasiv şi autolimitat. Se pare că există mecanisme de *feedback* între depozitele tisulare ale acestei vitamine şi posibilităţile de absorbţie. Existentă în lumenul intestinal sub formă de monofosfat, vitamina B_2 este defosforilată, formă sub care poate fi transportată la nivelul membranei enterocitare şi apoi în citoplasmă. Nu se cunoaşte transportorul, dar este demonstrată refosforilarea riboflavinei în enterocit, prin mecanisme enzimatice, formă sub care ajunge la polul bazal al acestuia şi apoi în circulaţia portală. La nivelul ficatului riboflavina este defosforilată, formă sub care este apoi utilizată în periferie.

Formele active ale riboflavinei din circulaţie şi ţesuturi sînt flavinmononucleotidul (FMN) şi flavinadeninnucleotidul (FAD). Rolul ei mai important este în facilitarea proceselor de oxidoreducere.

— *Vitamina B_6 (piridoxina)* este prezentă în cantităţi mari în germenii de cereale, levuri, ficat şi carne. Necesarul de vitamină B_6 este de 1—2 mg/zi, însă posibilităţile de absorbţie pot atinge 5 mg. Locul absorbţiei piridoxinei este jejunul, dar

se absoarbe și în ileon, mecanismul de absorbție este pasiv, procesul fiind foarte rapid. Pentru prize orale între 1 și 100 mg excreția urinară crește paralel cu doza, neexistînd o capacitate maximă. Nu sînt cunoscute nici transportul piridoxinei și nici mecanismele de trecere de la polul apical al celulelor intestinale la polul bazal al acestora și apoi în sînge. Din enterocite vitamina este transportată pe cale portală și depozitată în ficat, unde este transformată în formele active piridoxalfosfatul favorizează transaminarea și fatul și piridoxamina. Piridoxalfosfatul favorizează transaminarea și decarboxilarea aminoacizilor, precum și transportul aminoacizilor prin mucoasa intestinală și intervine ca o coenzimă a glicogenfosforilazei în degradarea glicogenului.

— *Nicotinamida (vitamina PP)* este foarte răspîndită în toate alimentele, mai ales în carne și verdețuri. Nevoile zilnice sînt de circa 20 mg, posibilitățile de absorbție ating 40 mg, procesul de transport fiind pasiv și asigurat de jejun. Nu sînt cunoscute detalii privind transportorii vitaminei PP. Această vitamină, prin piridinnucleotidele în structura cărora intră NAD și NADP, are rol de coenzimă a dehidrogenazelor, enzime care dehidrogenează diverse substanțe care se oxidează în lanțul respirator. O sursă importantă de nicotinamidă este triptofanul, transformarea avînd loc la nivelul ficatului și mai puțin la nivelul enterocitelor. Proporția de transformare este de 60 mg triptofan pentru 1 mg nicotinamidă.

— *Acidul pantotenic* se găsește în toate alimentele, nevoile zilnice fiind de 8 mg, iar posibilitățile de absorbție de 15—20 mg, procesul fiind pasiv și situat la nivelul jejunului. Acidul pantotenic este constituent al coenzimei A.

— *Biotina* este prezentă în carne și vegetale, absorbția se face activ, pe o arie mai extinsă din jejun. Nu se cunosc nevoile zilnice și capacitatea de absorbție jejunală a biotinei, dar se știe că ea are rol în procesele de decarboxilare a aminoacizilor.

— *Vitamina B_{12} (ciancobalamina)* este prezentă în special în ficat, rinichi, mușchi, creier, fiind legată de proteine prin legături peptidice, hidrolizate prin preparare, acidifiere și activitatea enzimelor proteolitice. Necesarul zilnic de vitamina B_{12} este de 3—7 μg, iar posibilitățile de absorbție sînt de 10—15 μg/zi. Sediul specific al absorbției vitaminei B_{12} este ileonul terminal, unde se absoarbe 60—80% din cantitatea prezentă în intestin. Sînt demonstrate două modalități de transport al vitaminei B_{12} de la nivelul stomacului, pînă la nivelul ileonului terminal: cuplarea cu factorul intrinsec (F.I.) urmată de decuplare în mucoasa ileală (forma majoră de transport), precum și circulația sub formă liberă de-a lungul întregului intestin subțire și absorbția ca atare în ileon (modalitate minoră). Forma liberă de transport intestinal al vitaminei B_{12} este foarte ușor atacată de flora microbiană și, de aceea, doar cantități infime ajung la nivelul ileonului, sub această formă absorbindu-se doar aproximativ 1% din total.

Factorul intrinsec secretat de celulele oxintice gastrice este o glicoproteină cu greutate moleculară 50 000, stabilă în mediul alcalin intestinal. În prezența vitaminei B_{12} factorul intrinsec dimerizează și un mol al dimerului fixează doi moli de vitamină (1 000 unități F.I. cuplează 1 μg vitamină B_{12}). Pentru absorbția normală a vitaminei B_{12} sînt necesare zilnic între 3 000 și 7 000 u F.I. iar stomacul normal secretă în

repaus 3 000 u/oră, iar dacă este stimulat 7 000—9 000 u/oră, deci, de aproximativ 24 de ori mai mult decît este necesar. Cuplarea F.I. cu vitamina B_{12} are loc la nivelul stomacului. Complexul F.I.—vitamină B_{12} este rezistent la agresiunile intraluminale, mai ales din partea florei microbiene şi paraziţilor.

S-au descris şi alte fracţiuni glicoproteice similare cu F.I., sintetizate în duoden şi jejunul proximal, care au fost denumite „binderi" (liganzi), care pot fixa într-o proporţie mai mică vitamina B_{12}. Existenţa lor explică de ce în atrofiile gastrice nu apare obligatoriu anemia pernicioasă.

La nivelul „marginii în perie", în sau pe celulele epiteliale ileale, complexul F.I.—vitamină B_{12} care se ataşează fără consum de energie este decuplat, cele două componente ale sale fiind absorbite separat, prin mecanisme pasive. Există însă o competiţie între F.I. şi vitamina B_{12} la nivelul diverşilor receptori celulari ileali, demonstrată prin inhibiţia absorbţiei vitaminei B_{12}, în cazul unui exces de F.I. la acest nivel. O serie de date mai recente au demonstrat că tripsina pancreatică „modelează" chimic complexul F.I.—vitamină B_{12}, făcînd mai uşor asimilabilă vitamina B_{12} la nivelul enterocitelor ileale. Fixarea complexului F.I.—vitamina B_{12} la nivelul celulelor epiteliale ileale este favorizată de pH-ul alcalin ileal (8,5) şi de Ca^{2+} (sau Mg^{2+}).

Intrată în celulele ileale prin receptori specifici (influenţaţi totuşi de prezenţa F.I.), vitamina B_{12} este fixată temporar în mitocondriile celulare şi transformată în metilcobalamină şi, ulterior, în deoxiadenozilcobalamină. Derivaţii metabolici ai vitaminei B_{12} trec din mitocondrii în citoplasmă şi apoi, după cîteva ore, are loc transportul lor spre polul sanguin al celulelor ileale. Din cantitatea totală de vitamină intrată în celule, 90—95% ajung în capilarele venoase portale, restul urmează calea limfatică.

Transportul sanguin al vitaminei B_{12} se face cu ajutorul transcobalaminelor, prezente în sînge şi grupate în 3 tipuri, în funcţie de greutatea moleculară: I (greutate moleculară 120 000), II (56 000) şi III (sub 30 000). Vitamina B_{12} este transportată de la enterocite de către transcobalamina II, o globulină sintetizată de ficat, indispensabilă pentru preluarea vitaminei de la enterocite şi livrarea ei reticulocitelor şi hepatocitelor. Transcobalamina I, sintetizată de granulocitele neutrofile şi acidofile, este mai degrabă o proteină de legătură şi de stocaj, decît o proteină transportoare. Ea transportă vitamina B_{12} sub formă coenzimatică (metilcobalamină), prezenţa ei în sînge fiind dovada saturării capacităţii de stocare.

În alimentaţia naturală (mai ales lapte, ouă, brînzeturi) se găsesc ciancobalamine, parţial diferite ca structură de vitamina B_{12}, dar care sînt transportate şi preluate la nivelul enterocitelor ileale, de aceeaşi manieră ca vitamina B_{12}. După transformările enzimatice din mitocondrii, ciancobalaminele sînt trecute în citoplasmă şi apoi în circulaţia portală, prin intermediul căreia sînt depozitate în ficat. Depozitul hepatic de vitamină B_{12} şi ciancobalamine este de circa 3 000 µg. Depuneri vitaminice se mai găsesc şi în musculatura striată şi netedă, rinichi, creier, *pool*-ul fiind de 5 000 µg.

Formele chimice active metabolic ale ciancobalaminelor sînt metilcobalamina şi deoxiadenoxilcobalamina. Simultan există în circulaţie şi ciancobalamine libere, nesaturate în mitocondrii, care de regulă provin din ciancobalaminele intestinale ne-

cuplate cu F.I. Vitamina B_{12} și ciancobalaminele au circuit enterohepatic similar cu cel al sărurilor biliare, 2/3 din vitamina B_{12} biliară fiind reabsorbită de celulele mucoasei ileale, dacă există cantități adecvate de F.I. Printre factorii care potențează acest circuit menționăm: alimentația normo- și hiperproteică, medicația colinergică (stimulează sinteza de F.I.), substanțele care accentuează tranzitul intestinal (sorbitol, xiloză, manitol). Absorbția vitaminei B_{12} este redusă de: lipsa F.I. (atrofii gastrice, anemie Biermer), disbioza intestinală, parazitozele intestinale (combinate de obicei), absența ileonului terminal (rezecții ileale), ileitele terminale, lipsa de receptori specifici ileali (boala Imerslund), abuzul de etanol, tratamentele prelungite cu colestiramină și neomicină.

Prezența în alimentație a vitaminelor din complexul B (B_1, B_2, B_6), precum și a fierului contribuie la o absorbție normală a vitaminei B_{12}.

— *Acidul folic* (pteroilglutamic) — numitorul comun al mai multor compuși denumiți folați, care diferă între ei prin numărul de molecule de acid glutamic din structura lor (acidul folic conține o singură moleculă, iar folații între 2—6 molecule în plus) — se găsește în alimentația obișnuită (mai ales fructe, vegetale, carne, pește), fiind prezent în tubul digestiv normal în cantitate de 500 µg. Sub forma de combinații chimice de folați, alimentația zilnică normală aduce aproximativ 70% heptafologlutamat și 30% pteroilglutamați (I, II, III). Pregătirile culinare distrug cel puțin 75% din activitatea folaților, mai ales prin fierbere. Necesarul zilnic de acid folic este de 80 µg, iar posibilitățile de absorbție sînt destul de largi (100—300 µg/zi). Glutamații acidului folic (pteroilglutamații) se resorb de regulă în jejun, absorbția maximă avînd loc în jejunul superior și fiind foarte redusă în ileon (38).

S-a descris și un prag de saturație enterocitară cu folați, care apare precoce după consumul unor alimente bogate în acești compuși organici. În acest caz se remarcă procesul de regurgitare a folaților excedentari, în lumenul intestinal.

Recent s-a demonstrat că în celulele intestinale poliglutamații acidului folic sînt hidrolizați în derivați mai simpli cu ajutorul γ-glutamilcarboxipeptidazei, după care urmează reducerea și metilarea lor în 5-metiltetrahidrofolați, cu ajutorul vitaminei B_{12}, care îi transformă în tetrahidrofolați, formă sub care apar în circulația portală la 15—30 minute după contactul cu enterocitele.

Procesul de absorbție este în mare măsură pasiv, dar parțial se face activ, prin mecanisme neelucidate. Cu cît cantitatea de folați din lumenul jejunal este mai mare, cu atît absorbția acestora devine mai lentă.

Absorbția folaților este inhibată de barbiturice, izoniazid, salazopirină, alcool. Flora microbiană intestinală în exces intră în competiție cu folații, pe care, împreună cu vitamina B_{12}, îi consumă pentru nevoile metabolice proprii, mai ales pentru procesul de înmulțire. Alteori flora microbiană sintetizează sau eliberează folați, motiv pentru care uneori în stările de disbioză există o creștere a concentrației serice a folaților (38).

— *Vitamina C* (acidul ascorbic), necesară numai anumitor specii, inclusiv omului și cobaiului, intervine în multiple procese în organism (hidroxilare, sinteza colagenului, menținerea proceselor de oxidoreducere celulară într-o stare de echilibru etc.). Necesarul zilnic de vitamina C este de aproximativ 10 mg, dar ab-

sorbţia acesteia este foarte variabilă (între 10—100 mg/zi). Răspîndită larg în fructe şi zarzavaturi, vitamina C este termolabilă. Absorbţia acestei vitamine se face în jejun, prin mecanisme active, deci, împotriva gradientelor de concentraţie şi este foarte rapidă în prima oră, lentă după aceea, de obicei invers proporţională cu concentraţia sa intraluminală. La şobolan şi hamster, care nu necesită acid ascorbic, absorbţia vitaminei se face doar prin mecanism pasiv. Deşi nu este descris un mecanism de *feedback* în absorbţia vitaminei C, problema începe să fie conturată în ultima vreme. *Pool*-ul vitaminei C, în ciuda marilor posibilităţi de absorbţie şi metabolizare este foarte redus, cu toate acestea manifestările clinice ale depleţiei vitaminei C sub forma majoră (scorbut) apar foarte rar şi de obicei după 6—8 luni de absenţă a aportului alimentar.

În organism vitamina C circulă atît sub formă oxidată (acidul dehidroascorbic), cît şi sub formă neoxidată (acidul ascorbic). Din metabolizarea sa rezultă oxalat şi CO_2, dar în urină se întîlnesc, alături de aceste substanţe, cantităţi variabile de acid ascorbic, în funcţie de aportul alimentar şi de utilizarea sa metabolică. Ţinînd seama de aceste date, pare neverosimilă existenţa unui mecanism de *feedback*, în absorbţia şi conservarea vitaminei C.

Absorbţia apei şi electroliţilor

Transportul apei şi electroliţilor prin mucoasa intestinală este un proces extrem de complex, nedisociabil şi care are loc în strînsă corelaţie cu absorbţia altor constituenţi. Acest fapt este demonstrat de variaţiile concentraţiilor intraluminale ale unor electroliţi de-a lungul intestinului subţire, concentraţiile Na^+ şi K^+ fiind aproape egale în jejun şi ileon (140 şi, respectiv, 7 mEq/l), cea a Cl^- fiind mai mare în ileon (129 mEq/l) decît în jejun (81 mEq/l), iar cea a HCO_3^- prezentînd modificări inverse (3 şi, respectiv, 45 mEq/l). Concomitent cu aceste variaţii electrolitice, volumul lichidelor intraluminale scade de la aproximativ 6—10 l/24 ore în duoden, la 3—5 l în jejun, la 1,5—2 l în ileon, prin valva ileocecală trecînd zilnic în colon doar aproximativ 1 l. Aceste importante modificări ale compoziţiei şi volumului lichidelor intraluminale se datorează absorbţiei diferenţiate şi schimburilor ionice, precum şi transporturilor bidirecţionale ale apei, secundare acestor schimburi.

Stomacul evacuează în duoden soluţii cu tonicitate diferită, obişnuit soluţii hipertone, dar uneori şi apă pură. Datorită unor transferuri rapide de apă, condiţionate de sensul şi amploarea gradientelor electrolitice, şi într-o măsură mai redusă prin absorbţia unor constituenţi osmotic activi (în special Na^+), izotonizarea lichidelor evacuate de stomac are loc încă din duoden, absorbţia apei şi electroliţilor în intestinul subţire avînd loc dintr-o soluţie izotonă cu plasma.

Intestinul subţire este sediul unor transporturi masive de lichide electrolitice, apreciate la 6—10 l/24 ore, din care 1,5—2,5 l sînt lichidele ingerate şi 6—8 l sucurile digestive (1—1,5 l salivă, 2—3 l suc gastric, 1 l bilă, 1,5—3 l suc pancreatic), astfel încît în fecale se elimină doar aproximativ 150 ml lichide zilnic (fig. 144). Transporturile hidro-electrolitice prin mucoasa intestinală sînt bidirecţionale, efectuîndu-se predominant din spre lumen spre vase (insorbţie), dar uneori avînd loc şi transferuri în sens invers din spre vase

spre lumen (exorbție). Fluxul net la nivelul fiecărui segment intestinal este rezultanta diferenței dintre aceste fluxuri unidirecționale și este mult mai mic decît acestea. Se acceptă în general că celulele cripte-

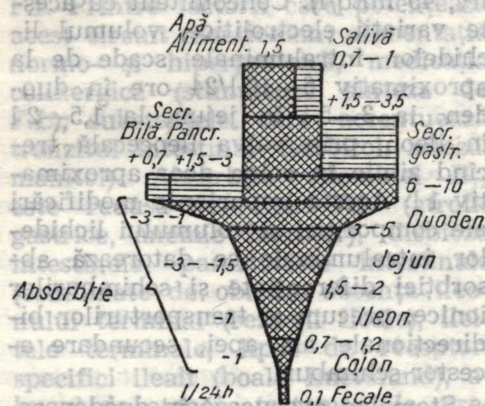


Fig. 144 — Debitul zilnic al apei la diverse niveluri ale tractului digestiv (reprodusă după Bernier J. J., 1980).

lor secretă și celulele vilozităților absorb, dar această apreciere este bazată pe măsurarea fluxului net și nu a fluxurilor unidirecționale. Capacitatea de transport hidro-electrolitic a diverselor segmente intestinale este diferită, cea mai intensă fiind în duoden și apoi scăzînd progresiv spre valva ileocecală (7).

Transportul ionilor de importanță fundamentală (Na^+, K^+, HCO_3^-, Cl^-, H^+, Ca^{2+}, Fe^{2+}) se realizează prin unul sau mai multe mecanisme și anume prin difuziune simplă, datorată gradientelor electrochimice și/sau prin sisteme specializate mediate de transportori (difuziunea facilitată și transportul activ). Absorbția unor ioni este controlată de mecanisme de reglare sistemice și/sau de anumiți factori locali (intraluminali sau enterocitari). În sfîrșit, transportul hidro-electrolitic prin mucoasa intestinală este influențat de presiunea intraluminală și de raportul presiunilor care acționează la nivel capilar (forțele Starling) și anume de presiunea hidrostatică și coloidosmotică. Creșterea presiunii hidrostatice pe suprafața mucoasei intestinale influențează foarte puțin transportul hidro-electrolitic, în timp ce aceeași presiune exercitată pe suprafața seroasă produce creșterea excreției și diminuarea absorbției, efectul fiind net atunci cînd presiunea venoasă depășește cu peste 15 cm de apă presiunea normală.

Transportul apei

Transportul apei, element de importanță fundamentală pentru homeostazia organismului, a fost mult studiat atît în condiții fiziologice cît și în patologia intestinală, cantitatea de apă eliminată prin scaune în decurs de 24 ore fiind unul din criteriile definitorii ale sindromului diareic. Apa este transportată prin mucoasa intestinală bidirecțional pasiv, datorită unor gradiente electrochimice create mai ales ca urmare a absorbției sării.

Schimburile hidrice sînt foarte reduse în stomac (a se vedea „Rolul stomacului în digestie și absorbție"). În schimb, în duoden au loc transporturi importante de apă, în ambele sensuri, condiționate de presiunea osmotică a chimului gastric. Dacă se administrează un prînz hipoton (cotlet) avînd volumul de 645 ml și presiune osmotică 232 mOsm/Kg și un prînz hiperton (lapte și gogoși) cu volum de 313 ml și presiune osmotică 630 mOsm/Kg, se constată că după prînzul hipoton în intestinul proximal, mai ales în duoden, apa este absorbită mai rapid decît Na^+, K^+ sau Cl^- și, ca urmare, concentrația ionilor crește, în timp ce după prînzul hiperton apa intră în lumen relativ mai repede decît Na^+ sau

Cl⁻ provocînd diluţia conţinutului. În ambele situaţii se ajunge la izotonizarea conţinutului intestinal, dar cu toate că ionii se găsesc în concentraţii similare, cantităţile de ioni şi de apă din lumen sînt diferite.

cît în ileon. În jejun se produc uneori şi procese de excreţie, atunci cînd organismul trebuie să se debaraseze de un exces de lichide şi mai ales cînd în lichidele intraluminale se găsesc în soluţie cantităţi mari de

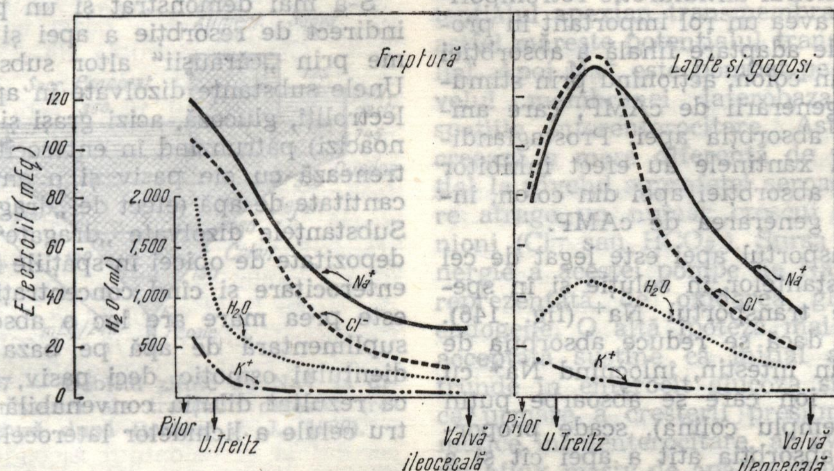


Fig. 145 — Cantităţile de apă şi ioni din conţinutul intestinal după un prînz hipoosmotic (friptură) şi un prînz hiperosmotic (lapte şi gogoşi) (reprodusă după Mailman D. S., 1977).

După ce s-a realizat izotonizarea, rata absorbţiei ambelor prînzuri în segmentele distale ale intestinului este similară (7), (fig. 145).

La nivelul jejunului au loc obişnuit importante procese de absorbţie a apei, secundare absorbţiei Na^+ şi în mai mică măsură a hexozelor şi aminoacizilor, aceste procese avînd ca rezultat recuperarea din intestin atît a sucurilor digestive cît şi a lichidelor ingerate. Rapiditatea absorbţiei apei în segmentele superioare ale intestinului se datorează şi faptului că porii de la nivelul joncţiunii celulelor intestinale sînt mai mari, în jejun avînd un diametru dublu faţă de cel al porilor din mucoasa ileală. De aceea, volumul de apă absorbit ca urmare a unui anumit gradient osmotic va fi de aproximativ 9 ori mai mare în jejun de-

substanţe osmotic active (în special glucide).

Transferurile hidrice bidirecţionale de la nivel jejunal se realizează prin membrana apicală şi părţile laterobazale ale enterocitelor, sînt pasive, deci au loc fără consum de energie, se produc datorită gradienţilor electrochimici şi depind de starea funcţională a enterocitelor şi de starea de hidratare a organismului. Absorbţia apei se face mai rapid în primele 10 minute şi apoi mai lent în următoarele 60 de minute, iar exorbţia (în cazul prezenţei intraluminale a unor concentraţii crescute de glucoză) este rapidă în primele 20 de minute şi mai lentă în următoarele 20—40 de minute.

În ileon şi ceco-ascendent procesele de absorbţie a apei, mai lente decît în jejun, sînt aproape exclusiv

unidirecționale, aci absorbindu-se apa cînd lichidele intraluminale sînt hipertone, conținînd compuși neabsorbabili ingerați sau produși ai acțiunii bacteriilor și cînd substanțele absorbabile au fost absorbite.

Hormonul antidiuretic retrohipofizar ar avea un rol important în procesul de adaptare finală a absorbției apei din colon, acționînd prin stimularea generării de cAMP, care amplifică absorbția apei. Prostaglandinele și xantinele au efect inhibitor asupra absorbției apei din colon, inhibînd generarea de cAMP.

Transportul apei este legat de cel al substanțelor în soluție și în special de transportul Na^+ (fig. 146). Astfel, dacă se reduce absorbția de sare din intestin, înlocuind Na^+ cu un alt ion care se absoarbe puțin (de exemplu colina), scade proporțional absorbția atît a apei cît și a ionilor. Relațiile dintre absorbția apei și a Na^+ sînt atît de strînse, încît dacă transportul Na^+ nu are loc nu se absoarbe nici apa. Recent s-a demonstrat că Na^+, după ce a străbătut membrana apicală a enterocitului și a ajuns în interiorul celulei, este evacuat activ în spațiile laterale dintre enterocite, determinînd creșterea presiunii osmotice, care atrage apa din celule și poate și din lumenul intestinal pe la nivelul joncțiunilor intercelulare. Astfel scade presiunea osmotică a lichidelor laterocelulare și crește presiunea hidrostatică, lichidul fiind apoi împins în spațiile intestinale și de aici în capilarele mucoasei.

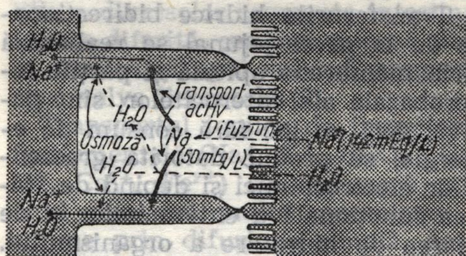


Fig. 146 — Absorbția activă a Na+ prin epiteliul intestinal și absorbția osmotică a apei care „urmează" Na+ (reprodusă după Guyton A. C., 1976).

S-a mai demonstrat și un proces indirect de resorbție a apei și anume prin „cărăușii" altor substanțe. Unele substanțe dizolvate în apă (electroliți, glucoză, acizi grași și aminoacizi) pătrunzînd în enterocite antrenează cu ele pasiv și o anumită cantitate de apă (efect de „dragare"). Substanțele dizolvate „dragate" sînt depozitate de obicei în spațiile interenterocitare și cînd concentrația lor este prea mare are loc o absorbție suplimentară de apă pe baza gradientului osmotic, deci pasiv, avînd ca rezultat diluția convenabilă pentru celule a lichidelor laterocelulare.

Sodiul

Sodiul, care în stomac se absoarbe doar în cantități neglijabile, ajunge zilnic în duoden în cantitate medie de 745 mEq, din care 150 provin din alimentele ingerate și restul din diversele secreții digestive (15 mEq din salivă, 125 din sucul gastric, 105 din bilă și 350 din sucul pancreatic). La nivelul duodenului se absoarbe pasiv o cantitate mare de Na^+ (225 mEq/24 ore), ca urmare conținutul intraluminal devenind izoton cu plasma, în jejun se mai absoarbe încă o cantitate de 250 mEq și în ileon încă 130 mEq, astfel încît în colon mai ajunge doar o cantitate de aproximativ 130 mEq/24 ore, care se va resorbi în cea mai mare parte, în fecale eliminîndu-se zilnic doar aproximativ 5 mEq Na^+ (15, 16, 26) (fig. 147).

Transportul Na^+ prin mucoasa intestinală este bidirecțional și se realizează prin mai multe tipuri de me-

canisme (25). Transportul pasiv, prin spațiile laterocelulare și pe la nivelul joncțiunilor interenterocitare, are o importanță cantitativă redusă și se face pe baza gradientelor electrochimice și a forțelor Starling

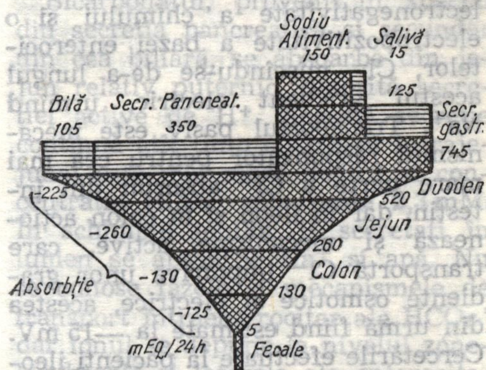


Fig. 147 — Debitul zilnic de Na^+ la diverse niveluri ale tractului digestiv (reprodusă după Bernier J. J., 1980).

care acționează la nivelul vascular. Joncțiunile interenterocitare sînt de două ori mai permeabile pentru Na^+ și K^+ decît pentru Cl^-, de aceea pot apare potențiale electrice la acest nivel cînd se absoarbe NaCl și Cl^- rămîne în urma Na^+. Transportul principal al Na^+ se face însă transcelular, este mediat de transportori și se realizează cu consum de energie. S-au descris mai multe sisteme de transport activ al Na^+ cu sediul la nivelul membranei apicale sau laterobazale enterocitare, unele transportînd doar Na^+, altele NaCl (25).

Pompa de Na^+ de la nivelul membranei apicale a enterocitelor este asociată cu transportorul glucozei. S-a constatat că prezența glucozei în lichidele intestinale stimulează resorbția Na^+ și invers, de aceea s-a emis ipoteza că la nivelul membranei apicale există un transportor comun pentru glucoză și Na^+, fiecare constituent mărind afinitatea transportorului pentru celălalt. Complexul transportor-Na^+-glucoză pătrunde în enterocit, datorită potențialului negativ intracelular și apoi se disociază, din cauza concentrației scăzute a Na^+ în celule, eliberînd atît glucoza cît și Na^+ (ipoteza Crane). Intrarea Na^+ în celulă reduce potențialul apexian transmembranar și astfel mărește potențialul transepitelial. Apoi Na^+ este pompat pe la nivelul membranei laterobazale în spațiile interenterocitare. Astfel se creează o mare diferență de potențial la nivelul suprafeței seroase, care atrage un număr crescut de anioni (Cl^- sau HCO_3^-). Sursa de energie a acestei pompe de Na^+ este reprezentată de oxidarea glucozei endogene. O altă ipoteză mai puțin acceptată susține că inițial ar pătrunde în enterocit glucoza și apoi, ca urmare a creșterii presiunii osmotice intraenterocitare, ar avea loc un aflux masiv de apă în celule, care ar antrena pasiv și Na^+ prin efectul de „dragare" (ipoteza Fordtran). Prezența aminoacizilor în lichidele intraluminale stimulează de asemenea absorbția Na^+, mai slab însă decît glucoza, probabil prin mecanisme similare, dar avînd un alt transportor comun.

Pompa de Na^+ situată la nivelul suprafețelor laterale și bazală ale enterocitelor este probabil Na^+-K^+-ATP-aza. Această enzimă-transportor, activată de Na^+ intracelular și de K^+ extracelular, hidrolizează ATP-ul, eliberînd energia necesară pentru desfășurarea procesului, care expulzează din celulă 3 Na^+, concomitent intrînd în celulă 2 K^+. Pompa de Na^+ de la marginile bazolaterale ale enterocitelor este inhibată de glucozizii cardiotonici (ouabaină și digitală).

Pompa neutră de NaCl, situată la nivelul suprafeței apicale a enterocitelor, acționează în special în segmentele mai distale ale intestinului

subțire și realizează transportul NaCl în ambele sensuri, dar în mod normal predomină sensul din spre lumen spre enterocit (absorbția). Această pompă neutră realizează un dublu schimb ionic: schimbul cationic de Na^+ pentru H^+ și schimbul anionic de Cl^- pentru HCO_3^- (care provine din metabolismul enterocitar). Sursa de energie pentru funcționarea pompei neutre de NaCl este exogenă.

Nu sînt cunoscute încă interacțiunile dintre pompa de Na^+, pompa neutră de NaCl, schimburile Na^+-H^+ și Cl^--HCO_3^- și metabolismul celular. Dar este clar că electroneutralitatea conținutului intraluminal trebuie păstrată și de aceea, dacă unul din acești cationi sau anioni crește, va scădea în mod compensator similarul său. Urmarea acestor schimburi ionice, obișnuit perfect controlate, este creșterea pH-ului conținutului intestinal de la 6,5 la 7,5.

În colon se absorb în condiții obișnuite aproximativ 15 mEq Na^+ pe zi, dar capacitatea maximă de absorbție este de 400 mEq. În condițiile restricției alimentare a Na^+ ionul este reținut în organism, eliminările în fecale scăzînd pînă la 2 mEq/24 ore. Mecanismele care asigură resorbția Na^+ din colon nu sînt suficient precizate, dar calitativ sînt similare cu cele din intestinul subțire. S-a demonstrat existența unei pompe electrogenice de Na^+, precum și a unei pompe care transportă NaCl, schimburi cuplate Na^+-H^+ și Cl^--HCO_3^- și un transport adus de Na^+ independent de Cl^-.

Clorul

Clorul se absoarbe din intestin corelat cu absorbția HCO_3^-. În lichidele jejunale concentrația Cl^- scade la 60—70 mEq/l și cea a HCO_3^- ajunge la 45 mEq/l. Aceste date demonstrează interdependența absorbției celor doi ioni și intensitatea schimburilor intestinale. Se admite că în jejun transportul Cl^- se face prin difuziune pasivă, consecutiv absorbției Na^+ creindu-se o electronegativitate a chimului și o electropozitivitate a bazei enterocitelor, Cl^- mișcîndu-se de-a lungul acestui gradient electric, urmînd Na^+. Transportul pasiv este mecanismul răspunzător pentru cea mai mare parte a Cl^- absorbit din intestin, dar în ileon și în colon acționează și mecanisme active, care transportă Cl^- împotriva unor gradiente osmotice și electrice, acestea din urmă fiind estimate la —15 mV. Cercetările efectuate la pacienți ileostomizați pentru diverse afecțiuni, în special rectocolite hemoragice și neoplazii, au precizat că la nivelul cecului și al colonului ascendent se absorb zilnic 70—80 mEq Na^+ și 30—40 mEq Cl^-. Transportul activ al Cl^- în ileon și colon este rezultatul activității pompei neutre de NaCl și se realizează cuplat cu transportul în sens opus al HCO_3^- (schimbul anionic), prin acest mecanism secretîndu-se în lumenul intestinal un număr de HCO_3^- egal cu cel de Cl^- absorbiți. Aportul de HCO_3^- în intestin este necesar pentru a neutraliza produșii acizi elaborați de către bacterii, mai ales în colon. Absorbția activă ileocolică a Cl^- depinde deci de rata secreției HCO_3^-, la rîndul său, condiționată de intensitatea metabolismului enterocitar, Pco_2 intestinal, pH etc. Pe colonul de șobolan *in vitro* s-a dovedit că lipsa Na^+ și a HCO_3^- reduce transportul net al Cl^- în prezența glucozei și invers înlăturarea Cl^- sau a HCO_3^- reduce net absorbția Na^+. Colonul are capacitatea maximă de absorbție a Cl^- pînă la 560 mEq, dar în condiții obișnuite se ab-

sorb zilnic doar aproximativ 30 mEq Cl^- și prin fecale se elimină doar 2 mEq.

Bicarbonatul

Bicarbonatul, provenit în special din secreția pancreatică și secundar din cea biliară, se absoarbe din jejun relativ puternic, datorită secreției active de H^+. Această secreție continuă atît timp cît pH-ul intrajejunal este mai mare de 6,0 și concentrația HCO_3^- este peste 2,3 mM. În schimbul ionilor H secretați în lumen se absoarbe Na^+ și apă. Nu se cunosc fazele și mecanismele de transport intraenterocitar ale HCO_3^-, dar ionul se depune la nivelul zonelor bazală și laterale ale enterocitelor (zona peritoneală) și apoi în interstițiile dintre enterocite. La nivelul ileonului și al cecului HCO_3^- este excretat prin activitatea pompei neutre de NaCl (schimbul anionic), de aceea concentrația ionului la acest nivel este crescută. Această situație demonstrează că *pool*-ul HCO_3^- este foarte labil. Dar în segmentele distale ileale și în cec HCO_3^- se combină în lumen cu H^+, rezultînd H_3CO_2, care este rapid descompus în CO_2 și H_2O de către flora colică și ca urmare eliminările de HCO_3^- în fecale sînt reduse (5 mEq).

Potasiul

Potasiul, element important pentru metabolismul general, este absorbit pasiv de-a lungul tractului intestinal. În duoden ajung zilnic aproximativ 120 mEq K^+, din care 50 sînt de origine alimentară și restul provin din secrețiile digestive (15 mEq din salivă, 35 mEq din sucul gastric și 20 mEq din secrețiile bilio-pancreatice) (fig. 148). Din această cantitate în segmentele superioare ale intestinului se absorb 100 mEq K^+ (60 în duoden și 40 în jejun), K^+ difuzînd în special prin spațiile laterocelulare și prin joncțiunile intercelulare, se echilibrează electrochimic cu concentrația plasmatică și cu diferența de potențial transepitelial.

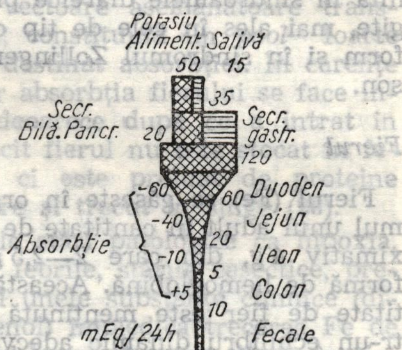


Fig. 148 — Debitul zilnic de K^+ la diverse niveluri ale tractului digestiv (reprodusă după Bernier J. J., 1980).

Mecanismele transportului K^+ nu sînt încă precizate, dar se pare că un rol important în transportul pasiv al ionului dețin mișcările apei (efectul de „dragare"). De asemenea pompa electrogentică din membranele laterobazale ale enterocitelor, concomitent cu expulzia Na^+ din celule introduce K^+, dar K^+ are tendința de a părăsi rapid celula, astfel fiind menținută hipoosmolaritatea epiteliului intestinal. Se pare că organismul dispune de mecanisme mult mai bine coordonate pentru păstrarea activității pompei de Na^+ și a *pool*-ului Na^+ în general, decît pentru conservarea rezervelor de K^+. În sectorul ileocecal s-a demonstrat tendința de a secreta K^+ și nu de a-l absorbi. Capacitatea colonului de a secreta K^+ este foarte mare (45 mEq/24 ore), dar în condiții obișnuite se secretă doar aproximativ 7 mEq/24 ore, astfel încît excreția K^+ în fecale este de aproxi-

mativ 10 mEq (dublă deci față de excreția Na^+).

În condiții patologice transportul K^+ din mucoasa intestinală în lumen este foarte intens, determinînd depleții potasice severe, situație întîlnită în sindroamele diareice prelungite, mai ales în cele de tip coleriform și în sindromul Zollinger-Ellison.

Fierul

Fierul (Fe) se găsește în organismul unui adult în cantitate de aproximativ 4 g, din care 2—2,5 g sub formă de hemoglobină. Această cantitate de fier este menținută printr-un echilibru dinamic adecvat între pierderi și aportul alimentar. Deoarece în condiții obișnuite pierderile de fier sînt foarte mici (1—2 mg pe zi), echilibrul *pool*-ului fierului este asigurat în special prin variații ale absorbției.

Fierul se absoarbe din intestin prin mecanisme complexe încă insuficient cunoscute. Sediul electiv al acestei absorbții este zona duodenală și primele anse jejunale, procesul avînd loc exclusiv la nivelul enterocitelor. Absorbția intestinală a fierului este controlată probabil printr-un mecanism de *feedback* între fierul din depozite și cel existent în mucoasa duodeno-jejunală. Ținînd seama de consumul mare de fier al organismului (necesitățile hematopoietice și celulare, descuamarea celulelor epiteliale, în special a celor cutanate, excreția biliară, sîngerările urinare, nevoile creșterii etc.), cărora li se adaugă la femei și sîngerările catameniale și cele legate de graviditate, este de presupus că dinamica acestui *feedback* trebuie să fie foarte vie.

În condiții fiziologice, nevoile zilnice de fier la adult sînt de 1 mg la bărbat și de 2—3 mg la femeie (cu creșteri suplimentare în perioadele de graviditate și climax). Anumite alimente, care asigură aproximativ jumătate din necesitățile energetice ale organismului (glucide, lactate), realizează un aport de fier de numai 10% din necesități, în timp ce alte alimente (carnea, ouăle, zarzavaturile, cerealele și fructele) asigură 90% din necesități.

Secreția gastrică acidă constituie prima etapă digestivă pentru pregătirea absorbției fierului, acesta fiind desfăcut din legăturile sale organice din alimente și menținut în suspensie sub formă de fier ionizat. Combinarea fierului ionizat cu o substanță mucopolizaharidică, elaborată de sucul gastric acid, contribuie la menținerea acestei stabilități. În același timp H^+ din sucul gastric favorizează transformarea fierului feric (Fe^{3+}) în fier feros (Fe^{2+}), care se absoarbe mai rapid. Pe baza observației că administrarea simultană de Fe și extracte pancreatice provoacă inhibiția absorbției Fe, s-a emis ipoteza că în secreția pancreatică exocrină există o substanță cu această proprietate. Studii experimentale recente au furnizat însă rezultate contradictorii. Cu toate acestea sînt citate frecvent observații care arată că în pancreatitele cronice există hipersideremie. Se pare că pancreasul intervine în absorbția Fe prin intermediul digestiei proteinelor și mai ales al transformării acestora în oligopeptide și aminoacizi, care fixează fierul anorganic (Fe feros) pe care îl mențin în soluție. Fierul feric, mai ales cel provenit din hem, este fixat de unele oligopeptide și nepolimerizat, însă transportarea sa la nivelul enterocitelor nu se face decît după transformarea în Fe feros „in situ“, adică la nivelul lumenului duodeno-jejunal. Aminoacizii și oligopeptidele contribuie

deci la fixarea fierului în stare de sol şi la transportul său din lumen către epiteliul de absorbţie, numai în stare de Fe feros, proces care este mai lent. În deficitul tripsinic, Fe feros ajunge ca atare din stomac şi merge direct spre epiteliul de absorbţie unde transferul acestuia se face mai rapid. Transportori mai lenţi, dar mai eficienţi ai Fe feros din lumen către enterocite, sînt şi hexozele şi vitamina C.

La nivelul „marginii în perie" liganzii fierului (aminoacizi, hexoze, acid ascorbic etc.) sînt desfăcuţi de legăturile lor cu acest element, prin mecanisme încă necunoscute. Liganzii se reîntorc în lumenul intestinal, în timp ce Fe feros traversează mucoasa duodeno-jejunală şi la nivelul citoplasmei se combină cu apoferitina existentă la acest nivel formînd feritina, complexul fier-feritină fiind transportat la nivelul polului bazal, unde are loc procesul de transfer către polul sanguin. Semnalele care dirijează variaţiile acestui proces de absorbţie vin din sînge la nivelul criptelor Lieberkühn şi sînt reprezentate de eritropoietină şi complexele circulante ale Fe. Trecerea fierului în plasmă se face printr-un mecanism activ, dar nu se cunosc detaliile acestui proces. Fierul rămîne cuplat cu feritina, se elimină în lumenul intestinal, odată cu descuamarea enterocitelor şi contribuie astfel la creşterea cantităţii de Fe intraluminal.

Se pare că în enterocit se găsesc două *pool*-uri de fier şi anume:

— fierul feric legat de feritină este o formă de depozitare temporară, din care o parte trece în plasmă după reducere şi cea mai mare parte este eliminată în lumenul intestinal odată cu descuamarea celulară. Fierul este stocat de feritină atunci cînd rezervele de fier sînt normale şi absorbţia este inhibată, în timp ce în carenţele de fier resorbţia fierului este crescută, pentru că o parte din fierul stocat este redus şi trece în plasmă;

— fierul feros este legat de o proteină vectoare asemănătoare transferinei, constituind un *pool* foarte mobil destinat absorbţiei. În carenţe de fier absorbţia fierului se face intens, deoarece după ce a intrat în enterocit fierul nu este stocat în feritină, ci este preluat de proteine vectoare şi trecut în sînge (28).

Unele stări patologice ca hipoxia, stările febrile, stările caşectice, precum şi unele substanţe chimice (dinitrofenol) împiedică trecerea Fe de la polul bazal al enterocitelor în circulaţie. Cînd există tendinţă la scăderea *pool*-ului Fe, absorbţia acestuia este crescută, în timp ce în situaţia inversă, absorbţia este scăzută. În general Fe din structura Hb alimentare se absoarbe foarte rapid chiar şi sub formă de complex Fe-Hb, decuplarea de Hb putînd fi realizată la nivelul enterocitului. Fitaţii din structura unor cereale (porumb în special), fasolea, diversele vegetale etc. inhibează procesul de absorbţie a Fe. De asemenea, administrarea simultană de fier medicamentos şi alimente bogate în fier, duce la diminuarea absorbţiei fierului medicamentos. Aceasta înseamnă că mucoasa intestinală, precum şi fazele pregătitoare pentru absorbţia Fe sînt cu mult mai adecvate pentru procesele de transfer fiziologic şi mai puţin pentru mecanismele farmacologice.

Calciul

Calciul este caracterizat la om printr-un aport alimentar redus, un coeficient de absorbţie mai mic decît al ionilor monovalenţi şi pierderi fecale şi urinare obligatorii de apro-

ximativ 800 mg/24 ore. Aportul alimentar este variabil între 500 și 1 500 mg/24 ore și se adaugă celor aproximativ 400 mg calciu descărcat în intestin prin secrețiile digestive. Din această cantitate se absoarbe o cotă variabilă în funcție de forma sub care se află calciul, necesitățile organismului și influența unor factori sistemici (vitaminele D, parathormonul etc.). Un adult normal, care prestează o muncă moderată, se menține în echilibru calcic cu un aport de aproximativ 800 mg/24 ore, necesitățile fiind crescute în perioadele de creștere, la femei în timpul gravidității și lactației, precum și la cei care prestează muncă grea.

Calciul de origine alimentară sau secretat în intestin se absoarbe numai sub formă ionizată (Ca^{2+}), ionizarea fiind facilitată de HCl din sucul gastric, care dizolvă calciul insolubil și/sau îl eliberează din complexele proteice. Proporția calciului resorbit depinde într-o oarecare măsură și de forma sub care a fost ingerat, sărurile solubile (cloruri gluconați etc.) resorbindu-se cel mai ușor, în timp ce sărurile insolubile (oxalați, fitați etc.) se resorb numai după ce au fost solubilizate sub acțiunea HCl. Componenții alimentari care măresc solubilitatea calciului și anume aminoacizii (lizina, arginina), glucidele (glucoza, lactoza, pentozele) favorizează absorbția, iar cei care formează complexe insolubile (acizii grași cu lanț lung) scad absorbția.

Absorbția maximală a calciului are loc în duoden și jejun și apoi scade progresiv în ileon, deși se mai produce și în colon. S-a demonstrat existența unei strînse legături funcționale între rata absorbției calciului în jejun și ileon, în sensul că în cazul unor leziuni jejunale procesul de rezorbție este intensificat în ileon. Absorbția calciului prezintă două etape succesive: luminală și mucoasă. În lumenul intestinal Ca^{2+} și vitamina D sînt legate, împreună cu lipidele, în zonele nepolare ale miceliilor (a se vedea „Digestia și absorbția lipidelor"). Trigliceridele cu structuri moleculare largi fixează mai ușor calciul și vitamina D la nivelul miceliilor respective. Complexele miceliene sînt dirijate spre zona apicală a enterocitelor unde are loc decuplarea, sărurile biliare se reîntorc în lumen, iar Ca^{2+} și acizii grași sînt preluați separat de receptorii de membrană și introduși în celulă. Există o competiție între calciu, fier și glucoză pentru preluarea lor la nivelul receptorilor pentru calciu, ceea ce sugerează posibilitatea ca acești receptori să fie comuni; de asemenea concentrația Na^+ la nivelul membranei enterocitare contribuie la influențarea ratei absorbției calciului, care se va absorbi în cantități mai mari cînd concentrația Na^+ va fi scăzută.

Transferul Ca^{2+} în segmentele superioare ale intestinului subțire este activ, se face deci împotriva unor gradiente electrice și de concentrație și necesită energie, furnizată prin hidroliza legăturilor fosfat macroergice ale ATP-ului, glucoză și O_2. De aceea, procesul este inhibat de toxicele metabolice, hipoxie și hipotermie. Se admite că transferul Ca^{2+} din lumen în enterocit s-ar realiza în cea mai mare parte printr-un sistem de cărăuși membranari, care după ce au introdus Ca^{2+} în celulă se reîntorc la exteriorul celulei pentru a prelua și transporta noi ioni de calciu. Dar este probabil că o cotă mai redusă de calciu s-ar resorbi și prin simplă difuziune, mai ales în duoden unde se realizează concentrații intraluminale mai mari de calciu.

Ca^{2+} care a străbătut membrana apicală enterocitară, se pare că se

acumulează în vezicule, care ar face parte din aparatul Golgi şi, mai ales, în mitocondrii. Cercetările experimentale au demonstrat, în zonele mucoasei intestinale în care are loc absorbţia cea mai intensă a calciului, existenţa unei proteine care leagă calciul intracitoplasmatic (Ca B.P. — *Calcium Binding Protein)*, sintetizată probabil sub influenţa vitaminei D, pentru că este absentă în carenţele acestei vitamine. După unii autori Ca B.P. elaborată în citoplasma enterocitară ar ajunge la nivelul „marginii în perie", unde ar avea rolul de a capta şi introduce în celulă Ca^{2+} din lumenul intestinal servind drept cărăuş, în timp ce alţi autori admit că din veziculele intracitoplasmatice Ca^{2+} este transferat de către un transportor saturabil Ca B.P., care fixează ionul puternic. Din enterocite Ca^{2+} trece pe la nivelul membranelor laterobazale în lichidele interstiţiale. Nu se cunoaşte mecanismul prin care se realizează eliberarea Ca^{2+} de Ca B.P. şi transferul său prin membrane. Evidenţierea unei ATP-aze Ca^{2+} dependente, a cărei activitate este stimulată de vitamina D, sugerează că această enzimă ar fi necesară pentru eliberarea energiei necesară pentru desfacerea complexului Ca^{2+}—Ca P.B.

Transferul Ca^{2+} din intestin este controlat de către vitamina D şi parathormon. Vitamina D, cea mai slab reprezentată în raţia alimentară obişnuită, provine în cea mai mare parte prin iradierea cu ultraviolete a unui precursor cutanat (7-dehidrocolesterol). Vitamina astfel obţinută (D_3), precum şi cea obţinută prin iradierea ergosterolului de origine vegetală (D_2), nu sînt active asupra procesului de absorbţie intestinală a calciului decît după hidroxilare şi transformare în compusul 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25—DHCC). Această transformare are loc în două etape şi anume: în prima, vitamina D_3 este hidroxilată în ficat, rezultînd compusul 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC), apoi acest compus, legat de o proteină, este transportat la rinichi, unde este hidroxilat încă odată, sintetizîndu-se 1,25-DHCC, compusul cel mai activ al vitaminei D_3. Sub acţiunea acestui compus se produce creşterea înălţimii mucoasei intestinale şi a rezistenţei mecanice, accelerarea diviziunilor şi reînnoirea celulelor şi mai ales activarea sintezei enterocitare de ATP-ază şi Ca B.P. Cercetări amănunţite au precizat că la nivelul enterocitar compusul 1,25-DHCC se comportă ca un hormon steroid, fixîndu-se pe receptori specifici şi declanşînd mesaje spre nucleu, consecutiv cărora creşte sinteza intracelulară de proteine, în special de Ca B.P. De aceea, efectul stimulant al vitaminei D asupra absorbţiei intestinale a calciului se manifestă numai după aproximativ 14 ore şi, odată declanşat, se menţine. Absorbţia deficitară a vitaminei D se asociază cu malabsorbţia calciului, fenomen curent întîlnit în afecţiunile care determină steatoree.

Sinteza renală a compusului 1,25-DHCC este reglată de nivelul calcemiei şi fosfatemiei, concentraţia sanguină a vitaminei D_3 şi parathormon. Scăderea calcemiei sub 90 mg/l este urmată de sinteza crescută de 1,25-DHCC şi scăderea sintezei de 24,25-DHCC, un compus inactiv al vitaminei D_3, iar la calcemii între 90 şi 100 mg/l această relaţie se inversează. Aceste modificări sînt condiţionate de nivelul fosfatemiei, la rîndul ei, controlată de PTH. Atît hipocalcemia cît şi hipofosfatemia stimulează sinteza de 1,25-DHCC, ca şi PTH, iar hipercalcemia şi hiperfosfatemia au efecte inverse. Mecanismul de acţiune al PTH este încă în discuţie, ca de altfel şi legăturile

sale funcţionale cu produşii activaţi ai vitaminei D, dar cei mai mulţi autori admit că PTH influenţează sinteza de 1,25-DHCC prin modificări ale excreţiei renale a fosfaţilor.

Numeroşi alţi hormoni influenţează absorbţia intestinală a calciului, dar aceste efecte sînt în condiţii obişnuite de importanţă secundară în cadrul metabolismului calcic. Astfel calcitonina — hormonul hipocalcemiant secretat de către celulele provenite din creasta neurală — în doze mici diminuează absorbţia intestinală a calciului, iar în doze mari o stimulează. Aceste efecte necesită prezenţa vitaminei D. Glucocorticoizii diminuează absorbţia intestinală a Ca^{2+} printr-un efect antivitamină D.

Cu toate că a fost mult investigată absorbţia intestinală a calciului este încă insuficient elucidată.

Magneziul

Magneziul se absoarbe prin mecanisme pasive, încă insuficient cunoscute în prezent. Nevoile zilnice de Mg de 150—200 mg, sînt satisfăcute de aportul alimentar. Sediul optim de absorbţie este jejunul. Deşi există deosebiri esenţiale între mecanismele de absorbţie ale Ca^{2+} şi Mg^{2+}, în steatoree se remarcă pierderi direct corelate ale acestor minerale, ducînd la accentuate situaţii de hipocalcemie şi hipomagneziemie. În diareile acute malabsorbţia magneziului este mai accentuată comparativ cu cea a calciului. În leziunile jejunale, funcţia de absorbţie pasivă a Mg^{2+} este preluată de către sectorul ileal. Avînd un rol remarcabil în reglarea funcţiilor tuturor fibrelor musculare, Mg^{2+} este un ion vital. Scăderea sa sub nivelul critic în organism duce la oprirea activităţii cardiace.

Oligoelementele

Oligoelementele (cobalt, zinc, crom, seleniu, mangan, cupru, brom etc.) se absorb pasiv, dar mecanismele intime nu sînt cunoscute. Importanţa acestor oligoelemente în economia organismului a devenit foarte clară în urma observaţiilor clinice şi biologice din cursul nutriţiei parenterale exclusive în tratamentul unor afecţiuni. Troficitatea fanerelor, tegumentelor, starea psihică, funcţionalitatea hepatică, renală şi cardiacă sînt dependente în mare măsură de prezenţa în organism a acestor oligoelemente. Adiţionarea lor în lichidul de perfuzie ce conţine soluţii nutritive, a dus la rapida dispariţie a modificărilor trofice şi funcţionale din sectoarele menţionate. În ultimii 5 ani sînt în curs de studiu, cu oligoelemente marcate, procesele intime de absorbţie şi metabolismul acestora. Unele observaţii recente sugerează că aceste oligominerale intră în structurile complexe hormonale, vitaminice şi proteice, avînd importanţă în primul rînd asupra structurii receptorilor celulari.

Absorbţia sărurilor biliare şi circulaţia enterohepatică

Absorbţia sărurilor biliare şi circulaţia enterohepatică a acestora au primit o atenţie deosebită în fiziopatologia digestivă, datorită rolului acestor constituenţi biliari în procesul de micelizare şi digestie a grăsimilor, precum şi a capacităţii limitate de sinteză hepatocitară şi de menţinere constantă a *pool*-ului lor (11).

Acizii biliari (AB), precursori ai sărurilor biliare, se împart în două categorii certe şi o a treia probabilă: AB primari (reprezentaţi prin acizii

chenodeoxicolic sau chenic și colic) și AB secundari rezultați din degradarea microbiană în lumenul intestinal a primilor (acidul deoxicolic și litocolic). Studii intensive privind litogenoza și posibilitatea dizolvării unor calculi au dus la descoperirea acidului ursodesoxicolic, cu origine încă necunoscută.

Ficatul sintetizează zilnic 500—800 mg acizi biliari, din care 2/3 acid colic și 1/3 acid chenodeoxicolic. Acești acizi biliari primari constituie aproximativ 80% din totalul sărurilor biliare prezente în bilă, restul de 20% fiind format de acizii biliari secundari, rezultați prin degradarea primilor în intestin, în special de acidul deoxicolic care se reabsoarbe ușor.

Hepatocitele sintetizează acizii biliari primari din colesterol, printr-o serie de reacții catalizate de enzime microsomiale, mitocondriale și citoplasmatice. Dintre factorii care influențează sinteza hepatică de acizi biliari menționăm: dinamica circuitului enterohepatic, rezervele hepatocitare, conținutul alimentelor în colesterol, necesarul de acizi biliari etc., în timp ce factorii hormonali și nervoși, pH-ul sanguin nu par a interveni în controlul sintezei acizilor biliari.

Acizii biliari principali (colic, chenodeoxicolic și deoxicolic), înainte de a fi secretați în căile biliare, sînt conjugați intrahepatocitar în cea mai mare parte cu aminoacizii glicina și taurina, printr-o legătură peptidică puternică. Taurina provine din proteinele alimentare și, la diverse alte specii, cu excepție mamiferelor, și chiar la fătul uman, este singurul aminoacid cu care sînt conjugate sărurile biliare. Fiind însă limitată cantitativ, cota de acizi biliari taurinoconjugați este mai redusă comparativ cu cea de glicinoconjugați, glicina fiind foarte larg disponibilă.

O parte mai redusă a acizilor biliari este conjugată cu gruparea SO_3H^-, sulfoconjugarea fiind un mecanism important doar pentru acidul litocolic, iar pentru ceilalți acizi biliari numai în condiții de colestază. Conjugarea mărește hidrosolubilitatea și eficiența acizilor biliari în procesele de digestie și absorbție. După conjugare și formarea de săruri biliare de Na și K, acestea sînt secretate activ în canaliculele biliare, contra unui mare gradient de concentrație. Transportorul sărurilor biliare este diferit de cel al altor anioni (bilirubină, bromsulfonftaleină). După ce străbat peretele canaliculelor biliare, sărurile biliare se

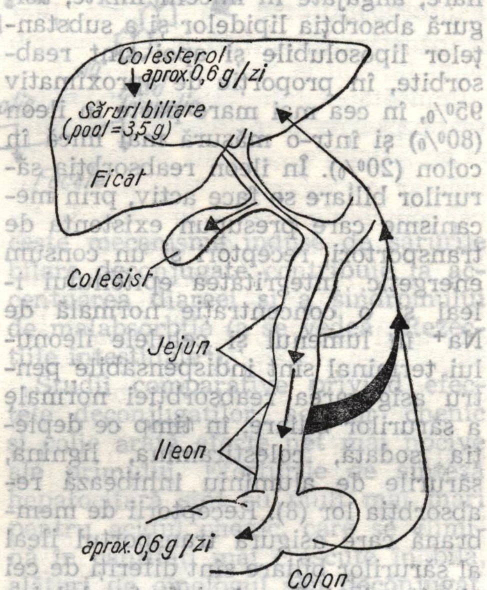


Fig. 149 — Schema circulației enterohepatice a sărurilor biliare (reprodusă după Hill R. A. și Kern F., 1977).

concentrează în etapa veziculară și vor ajunge în intestin în perioada digestivă (fig. 149).

Bila conține 6 săruri biliare principale în următoarele proporții: glicocolat (GC) 31%, taurocolat (TC)

10%, glicochenodeoxicolat (GCDC) 28%, taurochenodeoxicolat (TCDC) 9%, glicodeoxicolat (GDC) 17% şi taurodeoxicolat (TDC) 5%. Determinarea unor raporturi între diversele săruri biliare are importanță atît pentru investigarea proprietăţilor fiziologice ale bilei, cît şi pentru capacitatea ei litogenă. Dintre aceste raporturi menţionăm:

— raportul dintre glicinoconjugaţi şi taurinoconjugați (raportul G/T), avînd valoare medie la adult 3,2 şi limite cuprinse între 1 şi 6.

— raportul colat/chenodeoxicolat/deoxicolat cu valori medii 1,1/1/0,6.

În intestinul proximal sărurile biliare, angajate în micelii mixte, asigură absorbţia lipidelor şi a substanţelor liposolubile şi apoi sînt reabsorbite, în proporţie de aproximativ 95%, în cea mai mare parte în ileon (80%) şi într-o măsură mai mică în colon (20%). În ileon reabsorbţia sărurilor biliare se face activ, prin mecanisme care presupun existenţa de transportori, receptori şi un consum energetic. Integritatea epiteliului ileal şi o concentraţie normală de Na^+ în lumenul şi celulele ileonului terminal sînt indispensabile pentru asigurarea reabsorbţiei normale a sărurilor biliare, în timp ce depleţia sodată, colestiramina, lignina, sărurile de aluminiu inhibează reabsorbţia lor (8). Receptorii de membrană care asigură transportul ileal al sărurilor biliare sînt diferiţi de cei ai vitaminei B_{12} şi ai factorului intrinsec. Sărurile biliare trihidroxilate (glicino- şi taurinoconjugați) se absorb de 7 ori mai uşor decît cele dihidroxilate şi de 10 ori mai uşor decît cele monohidroxilate, afinitatea sărurilor conjugate pentru transportor este de 5 ori mai mare, iar taurinoconjugații sînt absorbiţi mai rapid decît glicinoconjugaţii. În ileon se absorb deci săruri biliare foarte ionizate, mai ales componenţi ai acizilor biliari principali şi în mod exclusiv taurinoconjugații.

Sărurile biliare ajunse în intestin se absorb parțial şi prin difuziune pasivă de-a lungul întregii mucoase intestinale şi colice, cantitatea resorbită depinzînd de ionizarea şi pK-ul sării biliare şi de pH-ul mediului. Difuziunea pasivă sub formă neionizată este de 6 ori mai rapidă decît sub formă ionizată, de aceea în jejunul proximal, unde pH-ul este scăzut şi sărurile biliare în cea mai mare parte conjugate, resorbţia pasivă este minimă şi constă doar în săruri glicinoconjugate, mai ales ale acidului chenodeoxicolic şi mai puţin ale acidului colic. În schimb, în colon sărurile biliare sînt în mare parte deconjugate şi avînd un pK ridicat se reabsorb prin difuziune pasivă sub formă neionizată, reprezentînd aproximativ 20% din cantitatea total reabsorbită.

Pool-ul sărurilor biliare este doar de aproximativ 4 g dar, ca urmare a faptului că cea mai mare parte a sărurilor biliare excretate în intestin sînt reabsorbite şi, ajunse prin sîngele portal la ficat sînt excretate din nou în intestin — circuitul entero-porto-hepatic —, debitul zilnic de săruri biliare în intestin este de 12—40 g, consecutiv repetării circuitului de 6—8 ori. Prin faptul că sărurile biliare conjugate sau deconjugate sînt rapid şi aproape total epurate de ficat din sîngele portal, în sîngele circulaţiei sistemice se găsesc doar cantităţi reduse de săruri biliare, constituenţi potenţial periculoşi (normal pe nemîncate doar aproximativ 0,08 mg/100 ml sau 0,3% din *pool*-ul total biliar). Reciclarea de mai multe ori pe zi a unei cantităţi reduse de săruri biliare permite deci ca *pool*-ul biliar total să fie menţinut doar prin sinteza hepatocitară zilnică a aproximativ

500 mg acizi biliari, care se pierd prin scaun și în cantități minime prin urină (10—25 mg/24 ore).

Sărurile biliare care nu au fost reabsorbite suferă acțiunea florei colonice, care realizează deconjugarea și

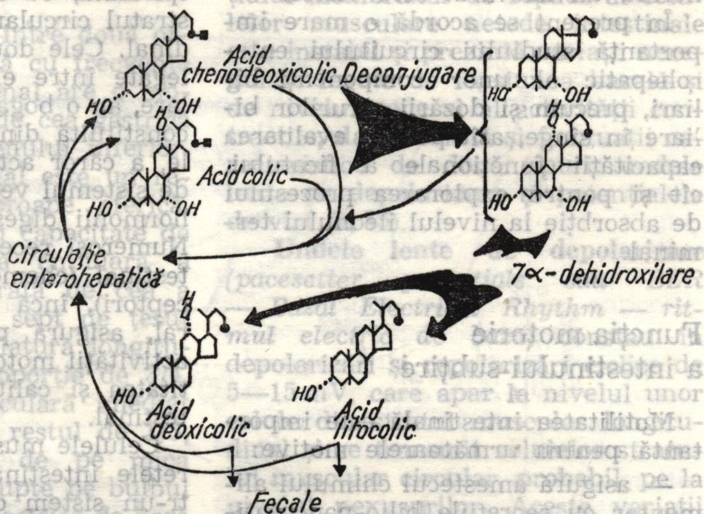


Fig. 150 — Modificările celor doi acizi biliari principali suferite în tractul digestiv sub influența bacteriană. Procesul cuprinde mai multe etape, importante fiind în special deconjugarea și 7 α-dehidroxilarea (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).

apoi dehidroxilarea lor, transformînd acizii biliari primari în secundari, parte din aceștia din urmă eliminîndu-se în scaun (Fig. 150). Astfel acidul chenodeoxicolic ajuns în colon formează prin dehidroxilare acid litocolic care, nefiind absorbabil, se elimină în cantitate de aproximativ 300 mg pe zi, iar acidul colic, prin dehidroxilare, se transformă în acid deoxicolic, care se elimină în cantitate de 200 mg/zi și o cantitate egală se reabsoarbe și ajunge din nou la ficat.

În condiții de disbioză, sărurile biliare deconjugate, pe lîngă faptul că se elimină prin scaun, exercită și o serie de efecte secundare, printre care: împiedicarea absorbției apei și sodiului, generînd diaree de tip coleretic, iritarea chimică a mucoasei ileocolonice, cu implicații în procesul de absorbție a altor substanțe din lumen, accentuarea *turnover*-ului epiteliului colonic și creșterea permeabilității mucoasei colonice, situație care accentuează fenomenul de exsudație. Adăugate la efectele directe ale florei microbiene patogene asupra mucoasei intestinale, aceste mecanisme induse de sărurile bilare deconjugate contribuie la accentuarea diareei și a sindromului de malabsorbție (a se vedea „Rezecțiile intestinale").

Studii comparative privind efectele deconjugaților acizilor chenic și colic arată efecte net mai nocive ale primului. Eforturile de sinteză hepatocitară sînt cu mult mai mari pentru acidul chenic, care se elimină în cantități mai crescute în bilă, alături de omologul său deconjugat, care este slab utilizat pentru resinteze, fiind excretat mai rapid în bilă.

Accentuarea proceselor de disbioză intestinală face ca sintezele hepatocitare să nu mai poată ține pasul cu pierderile, care pot atinge 1,5 g deconjugați ai sărurilor biliare zilnic, ceea ce are ca urmare instalarea depleției *pool*-ului bilar. Bila va fi calitativ și cantitativ deficitară

în aceste substanțe cu rol important în digestia și absorbția lipidelor. Unul din constituenții premergători sintezei acizilor biliari, colesterolul, va fi absorbit deficitar, se pare înainte de a se instala steatoreea, generînd un adevărat cerc vicios.

În prezent se acordă o mare importanță studiului circuitului enterohepatic al unor componenți biliari, precum și dozării sărurilor biliare în sînge, atît pentru evaluarea capacității funcționale a ficatului, cît și pentru explorarea procesului de absorbție la nivelul ileonului terminal.

Funcția motorie a intestinului subțire

Motilitatea intestinală este importantă pentru următoarele motive:

— asigură amestecul chimului alimentar cu secrețiile bilio-pancreatice, contribuind astfel la buna desfășurare a procesului de digestie;

— realizează un contact cît mai larg al alimentelor digerate parțial sau total cu mucoasa intestinală, necesar pentru definitivarea procesului de digestie și asigurarea absorbției;

— produce progresiunea distală a conținutului endoluminal, cu o rată adecvată pentru a se putea realiza absorbția optimă (aproximativ 1 cm/min), astfel încît de obicei reziduurile prînzului precedent părăsesc ileonul atunci cînd în stomac este introdus un nou prînz;

— împiedică ascensiunea florei microbiene din colon în intestinul subțire.

Activitatea motorie globală a intestinului subțire este înțeleasă mai bine dacă este considerată ca o funcție care facilitează digestia și absorbția-funcțiile majore ale intestinului subțire.

Funcția motorie a intestinului subțire este realizată prin activitatea musculaturii netede cu orientare longitudinală (stratul extern) și circulară (stratul intern), în realitate ambele straturi avînd o dispoziție spiralată, cu spirele mai strînse în stratul circular decît în cel longitudinal. Cele două straturi musculare, legate între ele prin punți musculare, au o bogată inervație intrinsecă constituită din plexurile intramurale, a căror activitate este controlată de sistemul vegetativ extrinsec și de hormonii digestivi și extradigestivi. Numeroși receptori din peretele intestinal (chemo-, osmo- și presoreceptori), încă neidentificați structural, asigură permanenta reglare a activității motorii, în funcție de cantitatea și calitățile conținutului intestinal.

Celulele musculare netede din peretele intestinal sînt organizate într-un sistem de sincițiu funcțional, datorită existenței nexusurilor, fuziuni ale suprafețelor membranelor adiacente, la nivelul cărora rezistența electrică a membranelor celulare este foarte redusă, astfel încît un potențial de acțiune generat într-o fibră musculară se poate transmite rapid și ușor fibrelor învecinate. Spre deosebire de miocard, care prezintă o organizare morfofuncțională similară, organizarea sincițială a intestinului nu este prezentă pe întreaga musculatură, ci doar pe porțiuni limitate, de aceea contracțiile musculare se propagă lent și nu cuprind întreg intestinul.

Cercetările asupra motilității intestinale au furnizat o serie de date contestabile, deoarece cele mai multe au fost efectuate pe intestinul gol, care este aproape lipsit de activitate motorie, iar stimularea motricității s-a făcut de obicei prin introducerea unor balonașe, metodă care evidențiază efectele distensiei intestinale,

dar nu și răspunsul hormonal declanșat de unii constituenți ai chimului și care probabil că este dominant în condiții fiziologice.

Motilitatea bulbului duodenal

Regiune de tranzit între două organe care se contractă cu frecvențe diferite, bulbul duodenal are o motricitate diferită atît de cea gastrică cît și de cea a duodenului inferior. La om bulbul duodenal este un rezervor de formă aproape sferică, lung de 2—5 cm și cu capacitate de 5—10 ml. Musculatura circulară a stomacului este separată de cea a duodenului printr-un sept de țesut conjunctiv, iar musculatura longitudinală gastrică, în proporție de 3/4, se unește cu cea circulară imediat înaintea septului, iar restul de 1/3, mai ales fasciculele de pe mica curbură, trec neîntrerupte pe bulbul duodenal. Ritmurile electrice de bază ale stomacului și duodenului sînt diferite, iar frecvența contracțiilor este de 3/minut la nivelul antrului și 11/minut la nivel duodenal. Între cele două ritmuri bazale se realizează însă o coordonare, variațiile de potențial ale ritmului electric bazal antral putînd amplifica depolarizările duodenale pe o distanță, care la maimuțe nu depășește cu mai mult de 17 mm joncțiunea pilorică. Coordonarea ritmului electric antral cu cel duodenal explică faptul că cele mai multe contracții ale bulbului duodenal succed contracțiilor antrale. Dar bulbul duodenal este o zonă foarte sensibilă, care răspunde la distensia și/sau calitățile fizico-chimice ale chimului evacuat din stomac prin declanșarea unei motricități cu ritm propriu, contracțiile bulbului duodenal fiind neregulate, excentrice și urmate de evacuarea incompletă a conținutului în duodenul postbulbar.

Motilitatea jejuno-ileală

Mușchiul neted al intestinului prezintă contracții spontane, poate fi stimulat de distensie și conduce impulsuri independent de nervi. Potențialul membranar de repaus al celulelor musculare netede intestinale este instabil și prezintă variații neregulate legate de tensiunea bazală și de nivelul general al activității contractile, dar prezintă și fluctuații caracteristice de două tipuri: undele lente de depolarizare și potențialele de vîrf (9, 35).

Undele lente de depolarizare *(pacesetter potentials sau BER — Bazal Electrical Rhythm — ritmul electric de bază)* constau în depolarizări și repolarizări ciclice de 5—15 mV, care apar la nivelul unor celule din stratul muscular longitudinal și se transmit celulelor stratului muscular circular, probabil, pe la nivelul nexusurilor. Aceste variații ale potențialului membranar se produc în lipsa oricărui stimul, sînt prezente indiferent dacă intestinul se contractă sau nu și se propagă caudal de la o celulă la alta prin intermediul curenților locali, sub forma unor unde de depolarizare denumite unde lente. Frecvența undelor lente este în descreștere de la nivelul duodenului (11—12 cicluri/minut) pînă în ileonul terminal (8—9 cicluri/minut), (fig. 151) scăderea nu se face liniar, ci în duoden și în primii 10 cm din jejun frecvența se menține constantă și apoi scade mai mult sau mai puțin liniar (35, 40). Musculatura fiecărui segment intestinal descarcă spontan cu un ritm bazal propriu și, dacă se secționează intestinul în mai multe segmente, fiecare din acestea va prezenta un ritm intrinsec propriu, cu frecvență în scădere de la duoden spre cec. Se poate considera că fiecare segment de mușchi longitudinal intestinal este

un oscilator, segmentul proximal avînd o frecvență mai mare decît cea a segmentului imediat următor cu care este legat. Ca urmare, oscilatorul cu frecvența mai mare va „împinge" pe cel cu frecvență mai

nu este admisă de toți autorii. Deoarece potențialele cu o anumită frecvență se propagă pe segmente relativ lungi și prezintă această frecvență în scădere, ele servesc la integrarea activității motorii a întregului intestin.

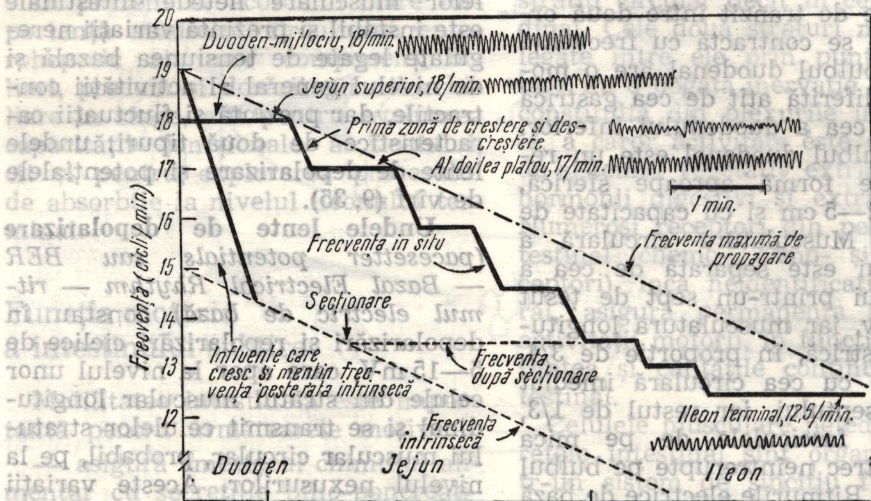


Fig. 151 — Frecvența BER în intestinul subțire la pisica anesteziată (reprodusă după Hendrix Th. R., 1974).

scăzută și acesta, la rîndul său, segmentul care îi succede, ajungîndu-se ca o serie de puncte situate de-a lungul intestinului să aibă un BER uniform, imprimat de frecvența segmentului proximal, constituind un platou cu o anumită frecvență. La nivelul unui punct distal al platoului, frecvența care conduce va fi mult mai mare decît frecvența ritmului intrinsec al celulelor musculare, care nu se pot adapta acestui ritm. De aceea, la acest nivel frecvența BER va scădea și se va stabili un nou platou. Între cele două platouri există un scurt segment, la nivelul căruia frecvența oscilează între aceea a platoului proximal și aceea a platoului imediat următor (fig. 151). Această ipoteză a scăderii frecvenței în platouri succesive

Undele lente nu produc contracții ale musculaturii intestinale, ci reprezintă doar fondul pe care apar potențialele de vîrf, care sînt urmate de contracții ale mușchiului circular. Frecvența acestor potențiale nu este influențată deloc, sau este doar ușor modificată de stimularea nervilor extrinseci, drogurile colinergice și anticolinergice, anestezicele locale, ingestia de alimente, modificările concentrației electrolitice etc., ceea ce dovedește că generarea acestor potențiale este o activitate miogenică. În schimb, hipotermia, hipotiroidismul, hipoglicemia, substanțele care influențează transportul activ prin membrane și leziunile plexurilor intramurale scad frecvența BER, iar febra, hipertiroidismul, stimularea adrenergică și adminis-

trarea de morfină accelerează frecvența BER.

Potențialele de vîrf *(spike potentials)*, survin pe fondul depolarizării maxime a undelor lente, consecutiv unei depolarizări bruște suplimentare (pînă la — 35 mV), produsă de un influx masiv de Ca^{2+} în celulele musculare (proces controlat de calmodulină). Nu orice undă lentă se însoțește de un potențial de vîrf, de aceea frecvența potențialelor de vîrf nu poate să depășească pe cea a BER (fig. 152). Aceste potențiale, cînd apar, au tendința de a fi localizate și de aceea un electrod situat la 1—2 cm de o zonă activă poate înregistra numai unde lente (35, 40).

Izolate sau grupate de la 2 la 8, potențialele de vîrf nu se propagă, iar apariția lor secvențială în segmente succesive intestinale este consecința propagării undelor lente cu care sînt cuplate. Potențialele de vîrf preced întotdeauna contracțiile intestinale și nu apar decît în perioade specifice ale ciclului undelor lente, de aceea se admite că undele lente controlează frecvența contracțiilor.

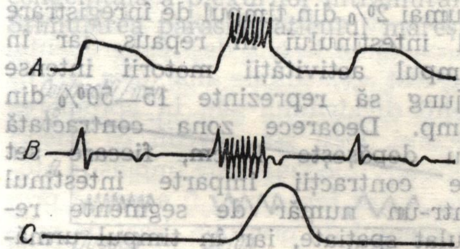


Fig. 152 — Relațiile dintre undele lente, potențialele de vîrf și activitatea contractilă a intestinului (reprodusă după Minaire Y., Lambert R., 1976).

Undele lente influențează și relațiile spațiale ale contracțiilor în sedii adiacente, perioada de latență după unde lente cu sedii apropiate impunînd o perioadă de latență în apariția contracțiilor intestinale în sedii alăturate, de aceea contracțiile peristaltice se deplasează cu aceeași viteză ca și undele lente. Răspunsul electric al musculaturii circulare intestinale la o undă lentă este determinat de interrelațiile dintre influențele activității plexurilor intrinseci și diverșii hormoni locali sau circulanți, iar amplitudinea contracției mușchiului neted circular depinde de numărul, durata și amplitudinea potențialelor de vîrf. Potențialele de vîrf sînt declanșate de distensia radială rapidă a peretelui intestinal, ingestia de hrană, stimularea vagală, droguri colinergice, HCl, serotonină și morfină și sînt inhibate de ganglioplegice, barbiturice, anticolinergice și simpaticomimetice.

Înregistrările presiunii intraluminale intestinale, cu ajutorul unor balonașe captatoare sau a unor tuburi conectate cu înregistratori de presiune, au evidențiat mai multe tipuri de unde de presiune, consecutive diferitelor tipuri de contracții intestinale declanșate de potențialele de vîrf:

— Tipul I este reprezentat de unde monofazice, cu amplitudinea variabilă între 20 și 60 mm Hg și durata de aproximativ 5 sec, cu frecvență în scădere de la nivel duodenal (15/minut) pînă la ileonul terminal (8/minut), dar constantă pentru un anumit segment intestinal. Aceste unde, care exercită în intestin o presiune de 10—15 cm de apă, realizează amestecul chimului intestinal cu secrețiile bilio-digestive, fie la nivelul unde apar aceste modificări presionale (1—2 cm lungime), fie pe segmentele care se contractă secvențial în sens distal (segmentație ritmică);

— Tipul II este constituit de unde monofazice cu durată de 12—35 sec, care dezvoltă o presiune de 20—30 cm de apă. Descrise la începutul studiilor de manometrie intestinală,

aceste unde sînt contestate de cercetările recente;

— Tipul III de modificări constau în creşteri succesive şi monofazice de presiune, cu frecvenţă de apariţie şi durată foarte variabile (de la cîteva secunde la 3—4 minute), care dezvoltă valori presionale cuprinse între 10 şi 50 cm apă.

Înregistrările presiunii intraluminale demonstrează o intricare extrem de complexă a undelor de tip III, în combinaţii foarte variate, cu unde de tip I şi II. Studiile recente asupra motilităţii intestinale au arătat că musculatura netedă longitudinală şi circulară a intestinului se găseşte în activitate motorie mai mult de 75% din timpul de înregistrare, dominante fiind contracţiile care produc unde de tip I. Gradientele presiunii intraluminale sînt astfel reglate în sens distal, încît permit transportul aboral al conţinutului intestinal, rolul activităţii contracţiilor musculaturii circulare fiind mai puţin important.

Cercetări mai recente au înregistrat, cu ajutorul unor microcaptatori aderenţi la mucoasa intestinală, variaţiile potenţialului electric. Numărul mare de oscilaţii înregistrate în perioada postprandială nu a putut fi încă sintetizat.

Mişcările intestinului subţire

Mişcările intestinului subţire, care în condiţii bazale pot fi absente uneori timp de zeci de minute, iar presiunea intraluminală cuprinsă între 5 şi 13 cm de apă să prezinte doar variaţii condiţionate de mişcările respiratorii, după ajungerea în intestin a chimului se intensifică masiv, datorită creşterii frecvenţei potenţialelor de vîrf. Concepţia clasică diferenţiază două tipuri principale de mişcări intestinale şi anume contracţiile de amestecare şi cele de propulsie, separare care s-a dovedit a fi destul de artificială, deoarece ambele tipuri de contracţii produc, în proporţii diferite, atît amestecul cît şi propulsia conţinutului intestinal.

Mişcările de amestecare (de segmentare), descrise de Cannon (1902), sînt declanşate de distensia intestinală de către chim şi constau în contracţii localizate ale fibrelor musculare circulare, apărute simultan în mai multe puncte ale intestinului. Observînd o ansă intestinală se constată că la un moment dat apar inele de contracţie, care circumscriu segmente intestinale de 1—2 cm, apoi zonele contractate se relaxează şi apar alte contracţii inelare în mijlocul segmentelor anterior relaxate, iar cele două jumătăţi adiacente de segment se unesc formînd alte noi segmente, după care ciclul se repetă (Fig. 153). Mişcările de segmentare corespund undelor de presiune de tip I înregistrate prin manometria intraluminală, au frecvenţă identică cu cea a BER (11—12/minut în intestinul superior şi 7/minut în ileonul terminal), ocupă numai 2% din timpul de înregistrare al intestinului în repaus, iar în timpul activităţii motorii intense ajung să reprezinte 15—50% din timp. Deoarece zona contractată nu depăşeşte 1 cm, fiecare set de contracţii împarte intestinul într-un număr de segmente regulat spaţiate, iar în timpul următor contracţia apare în mijlocul segmentelor dilatate anterior. Ca urmare chimul intraluminal este amestecat adecvat cu sucurile bilio-pancreatice şi se realizează un contact mai larg al conţinutului intestinal cu celulele mucoasei, facilitînd absorbţia. Aceste mişcări încetinesc tranzitul, favorizează irigaţia intestinală, absorbţia şi drenajul sanguin şi/sau limfatic al produşilor absorbiţi pre-

zenţi în vilozităţi. Mişcările de segmentare sînt staţionare, deci nu se propagă mai departe, cu toate acestea ele asigură o progresiune lentă a conţinutului intestinal deoarece, deşi contracţiile circulare împing

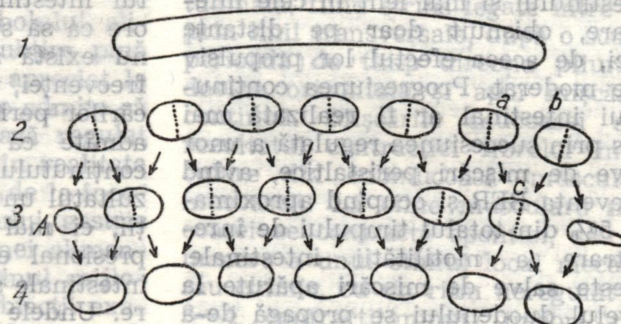


Fig. 153 — Reprezentare schematică a procesului de segmentare ritmică a conţinutului intestinal. Seriile 1, 2, 3 şi 4 indică secvenţa de apariţie în anse, liniile punctate marchează regiunile de diviziune, iar săgeţile arată relaţiile dintre părţile de segmente care se formează ulterior.

chimul succesiv în ambele direcţii, frecvenţa contracţiilor fiind în scădere de la duoden spre ileon, (fig. 154), o anumită cantitate de chim este împinsă aboral. Contracţiile segmentare depind în special de plexul mienteric, dar persistă, cu intensitate mai scăzută, şi după denervare, atropinizare, sau în absenţa congenitală a plexurilor intramurale. Stimularea parasimpaticului măreşte

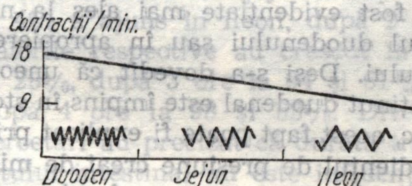


Fig. 154 — Gradientul ritmicităţii intestinului subţire (reprodusă după Hightower N. C. şi Janowitz H. D., 1973).

intensitatea acestor contracţii, iar stimularea simpaticului exercită efecte inverse.

La animale şi inconstant la om au fost descrise *mişcări pendulare,* datorate contracţiei izolate, asimetrice a fibrelor musculare longitudinale şi caracterizate prin scurtări şi alungiri ritmice şi asimetrice ale unui segment intestinal cu relaxarea zonelor intermediare. Aceste mişcări, care asigură deplasarea înainte şi înapoi a conţinutului intestinal pe segmente de cîtiva cm, dar nu şi progresiunea sa, survin cu frecvenţă de pînă la 20 contracţii/minut în intestinul superior şi 10—12 contracţii/minut în ileonul terminal, durează 3—7 sec şi au viteză de deplasare de 5—10 cm/sec.

Mişcările peristaltice, descrise de Bayliss şi Starling (1899), similare celor esofagiene şi gastrice, sînt declanşate de asemenea de distensia intestinului de către un bol alimentar (sau de un balonaş umplut cu aer sau apă) şi constau în unde de contracţie care se propagă distal, antrenînd şi conţinutul luminal. De fapt mişcările peristaltice sînt constituite din două contracţii succesive, la început se contractă fibrele longitudinale şi apoi cele circulare, astfel încît segmentul dinapoi se scurtează şi împinge bolul înainte de a se fi contractat fibrele circulare, iar contracţia acestora contribuie la deplasarea în continuare a bolului. Bayliss şi Starling susţineau că segmentul de intestin imediat anterior undei de contracţie s-ar dilata (legea intestinului), afirmaţie controversa-

tă, mai probabil fiind că dilatația se instalează pasiv, datorită bolului alimentar împins dinapoi. Putînd apărea în orice parte a intestinului subțire, undele peristaltice se deplasează cu viteză de 0,5—5 cm/sec, mai repede în segmentele superioare ale intestinului și mai lent în cele inferioare, obișnuit doar pe distanțe mici, de aceea efectul lor propulsiv este moderat. Progresiunea conținutului intestinal ar fi realizată mai ales prin succesiunea regulată a unor salve de mișcări peristaltice, avînd frecvența BER și ocupînd aproximativ 5% din totalul timpului de înregistrare a motilității intestinale. Aceste salve de mișcări apărute la nivelul duodenului se propagă de-a lungul intestinului pe distanțe de cîțiva cm, apoi dispar și reapar puțin mai jos, împingînd înaintea lor o parte din conținutul intestinal. Cînd o asemenea salvă de contracții a ajuns în ileon se declanșează o nouă salvă la nivelul duodenului și ciclul reîncepe (28). Examenele radiologice evidențiază existența a două tipuri de mișcări peristaltice: mișcări lente (1—2 cm/min), care transportă bolul opac pe distanțe scurte și mișcări rapide (2—25 cm/min), care provoacă deplasări pe distanțe lungi și sînt cu atît mai rapide cu cît distanța pe care o parcurg este mai mare.

La iepuri s-au descris așa-numitele „valuri peristaltice" *(Peristaltic Rushs)* provocate de iritațiile foarte puternice ale mucoasei intestinale (anumite infecții intestinale) și constînd în contracții foarte intense, care în decurs de cîteva minute se propagă de la duoden la ileon, antrenînd conținutul intestinal iritant în colon. Probabil că asemenea „valuri peristaltice" survin și la unii pacienți cu vagotomie + operații de drenaj, provocînd diareea postprandială.

Cercetările recente pun la îndoială concepția clasică, conform căreia progresiunea conținutului intestinal ar fi rezultatul contracțiilor peristaltice, argumentîndu-se că peristaltismul ar trebui să apară rar și doar pe scurte distanțe, deoarece conținutul intestinal are nevoie de cîteva ore ca să străbată intestinul. La om nu există studii cantitative asupra frecvenței, vitezei sau secvenței mișcărilor peristaltice (40). De aceea se admite că progresiunea distală a conținutului intestinal nu ar fi rezultatul unui anumit tip de contracții, ci mai degrabă al gradientului presional existent între segmentele intestinale superioare și cele inferioare. Undele de presiune, cu excepția probabil a celor care progresează pe distanțe mai mari (peristaltismul) și a secvențelor ritmice, contribuie mai mult la creșterea rezistenței periferice decît la stimularea progresiunii, deoarece nivelul activității scade secvențial în spre segmentele distale ale intestinului subțire, gradientul care rezultă reprezentînd probabil mecanismul cel mai important al progresiunii conținutului.

Undele antiperistaltice sînt și mai inconstante la om, deși experimental au fost evidențiate mai ales la nivelul duodenului sau în apropierea cecului. Deși s-a dovedit că uneori conținut duodenal este împins în stomac, acest fapt poate fi explicat prin gradientul de presiune creat de mișcările de segmentare, cu împingerea înapoi a părții distale a unui segment.

Întreaga activitate motorie intestinală este condiționată de *tonusul musculaturii netede* — capacitatea acestor fibre de a-și modifica lungimea fără modificări corespunzătoare ale tensiunii. Dacă tonusul intestinal este scăzut și oferă o rezistență redusă la distensie, amestecul con-

ţinutului intestinal este slab şi tranzitul lent, in timp ce dacă tonusul este ridicat, tranzitul şi mixica sînt rapide.

Timpul de tranzit al bolului alimentar

Timpul de tranzit al bolului alimentar prin intestinul subţire pînă la valva ileocecală, este apreciat la aproximativ 3 ore. Deşi se admite că bolul alimentar progresează regulat de-a lungul intestinului, în realitate în prima jumătate de oră de la începutul evacuării conţinutului gastric partea proximală a coloanei alimentare a şi ajuns în intestinul mijlociu şi, la jumătate din subiecţii examinaţi, chiar în intestinul terminal. În aceste condiţii, întreg intestinul subţire este sediul unor procese de absorbţie şi digestie încă de la începutul fazei postprandiale. Apoi, tranzitul se stabilizează şi intestinul primeşte regulat chim. Într-un studiu în care s-a administrat un prînz lichid compus, împreună cu un marker nedigerabil şi neabsorbabil (polietilenglicol 4 000), s-a constatat că în prima jumătate de oră 25% din marker a trecut în jejunul superior şi 4% a ajuns în ileon, după 2 ore valorile respective au crescut la 77 şi 28%, după 3 ore la 94 şi 61 % şi după 4 ore la 98 şi 88%. Diverse cercetări au precizat că durata tranzitului intestinal nu este influenţată direct de compoziţia prînzului ingerat, ci doar indirect prin modificarea vitezei de evacuare a stomacului (7).

Mişcările mucoasei şi ale vilozităţilor intestinale

Dispozitivele structurale ale mucoasei intestinale care amplifică enorm suprafaţa de resorbţie (valvulele conivente şi vilozităţile) prezintă o intensă motilitate, diferită de aceea a musculaturii peretelui intestinal.

Pliurile mucoasei intestinale sînt într-o continuă mişcare, observaţia directă arătînd că, dacă la un anumit moment ele au o direcţie longitudinală, fiind strîns legate între ele prin linii transversale, după o scurtă perioadă de timp direcţia pliurilor devine orizontală şi apoi mişcările continuă. Mişcările mucoasei sînt rezultatul contracţiei fibrelor musculare din submucoasă (musculara mucoasei). La cîine musculara mucoasei se contractă spontan, sau ca urmare a unui stimul local mecanic sau chimic, cu un ritm neregulat de 3—4 contracţii/minut, uneori mai lent, pe acest ritm de bază suprapunîndu-se un ritm mai rapid. Contracţiile muscularei mucoasei sînt provocate de reflexe locale cu sediul în plexurile intramurale şi de către sistemul nervos simpatic, dar nu şi de către parasimpatic (23 a).

Vilozităţile intestinale, reduse dimensional şi inactive în timpul inaniţiei, devin active dacă se depune pe mucoasă o soluţie zaharată sau slab alcalină, aminoacizi etc. Activitatea motorie a vilozităţilor este foarte intensă după alimentare şi constă din mişcări de biciuire şi mişcări de alungire şi scurtare mai mult sau mai puţin ritmice. Mişcările vilozităţilor, cu frecvenţă proprie fiecăreia, sînt neregulate, mai rapide în duoden decît în jejun şi au ca rezultat accelerarea fluxului sanguin şi limfatic intravilozitar, cu activare consecutivă a absorbţiei intestinale. Aceste mişcări sînt iniţiate de reflexe locale, declanşate de prezenţa chimului în intestin şi, probabil, de un hormon — vilikinina —, care, descărcat din mucoasă de către chim, se absoarbe apoi în sînge şi stimulează contracţiile vilozităţilor.

Motilitatea sfincterului ileocecal

Prevenirea refluxului conținutului cecal în ileonul terminal a fost atribuită în trecut prezenței valvei ileocecale, care pe cadavru după deschiderea cecului apare ca o despicătură, avînd deasupra și dedesubt cîte un pliu al mucoasei. Aspectul este complet diferit la omul viu, la care segmentul terminal al ileonului se învaginează în peretele cecal, constituind o formațiune, care seamănă ca formă și dimensiuni cu porțiunea vaginală a colului uterin. La pacienții cu fistulă cecală, joncțiunea ileocecală, privită dinspre cec, apare ca o mică papilă, în centrul căreia se află o despicătură rotundă sau ovalară, cu diametrul de 2—3 cm. Valva ileocecală rezistă la o presiune cecală pînă la 50—60 cm apă, dar se deschide la o presiune scăzută exercitată de partea ileală.

Cercetări, efectuate pe cîini cu fistule ale ileonului terminal și colonului, au arătat că la animalul nenarcotizat în inaniție, la 0,5 cm de peretele cecal, în ileonul terminal există o zonă de presiune crescută, în mijlocul căreia presiunea era în medie cu 20 mm Hg superioară celei din vecinătate (28). Această zonă a ileonului terminal, în lungime de aproximativ 4 cm, la nivelul căreia există o îngroșare a stratului muscular circular, a primit denumirea de sfincter ileocecal. Deci, joncțiunea ileocecală este un dispozitiv complex morfofuncțional, orificiul de comunicare între ileonul terminal și cec fiind controlat atît de o valvă care se deschide dinspre ileon spre cec, cît și de tonusul sfincterului ileocecal.

În inaniție, sfincterul ileocecal este în stare de contracție medie, prelungind timpul de contact al chimului cu mucoasa ileală în vederea creșterii absorbției și împiedicînd refluxul conținutului cecal în ileon. Acest din urmă efect este demonstrat de creșterea populației microbiene în intestinul subțire după rezecția chirurgicală a ultimei anse ileale și a zonei sfincteriene. Observații efectuate la oameni cu fistule cecale au confirmat că orificiul ileocecal este închis lungi perioade de timp, iar la 0,5—4 minute după ingestia de alimente, la intervale de 30—40 secunde, încep ejaculări ritmice de jeturi de chim ileal, care pot ajunge pînă la 15 ml. (23 a)). După fiecare jet ajuns în cec, orificiul ileocecal se închide rapid și procesul se repetă transportînd conținutul ileal în cec, care se destinde receptiv — *reflexul gastroileal.*

Activitatea sfincterului ileocecal este reglată similar celei a pilorului, sfincterul deschizîndu-se atunci cînd o undă propulsivă trece de-a lungul ultimilor centimetri ai ileonului și permițînd evacuarea sub formă de jet a unei porțiuni de chim, care ex-

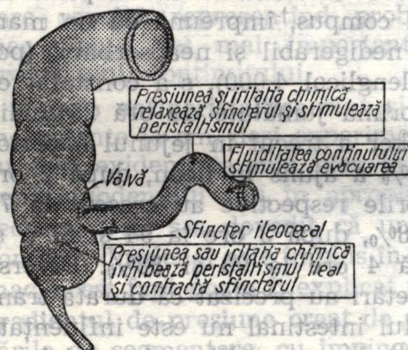


Fig. 155 — Factorii care influențează funcția valvei ileocecale (reprodusă după Guyton A. C., 1976).

cită receptorii cecali, prin distensie și/sau iritație chimică, determinînd creșterea presiunii sfincteriene și închiderea orificiului ileocecal (fig. 155). Inflamațiile ceco-apendiculare, prin exagerarea acestui reflex, pot

provoca un spasm atît de intens al sfincterului ileocecal încît să blocheze evacuarea ileală. Aceste reflexe cu punct de plecare ileal sînt controlate de plexul mienteric, dovadă fiind faptul că rezecția totală a inervației extrinseci nu are nici o influență asupra funcției sfincteriene. Dar motilitatea sfincterului ileocecal poate fi influențată reflex și prin iritații ale altor porțiuni ale tractului digestiv, rinichilor, peritoneului etc., care produc contractură sfincteriană, jenînd sau chiar stopînd evacuarea ileală. S-a descris și o influență hormonală asupra activității sfincterului ileocecal, exercitată în special de gastrină, care inhibează tonusul sfincterian, contribuind la stimularea evacuării ileale și concomitent a celei gastrice (17). De aceea, unii autori recomandă chiar ca termenul de reflex gastro-ileal să fie înlocuit cu cel mai real de răspuns gastro-ileal (28).

Funcția de apărare a intestinului

Asigurarea echilibrului dintre factorii de agresiune existenți în duoden și peretele intestinal expus în permanență acestor factori, a necesitat dezvoltarea unei funcții de apărare.

Printre factorii ecologici intraluminali menționăm: flora microbiană, paraziții, virusurile, fungii etc., cărora dacă nu li s-ar opune o barieră bine organizată la nivelul mucoasei, ar pătrunde în peretele intestinal sau ar genera leziuni la nivelul epiteliului vilozitar.

Unul din elementele importante care asigură protecția mucoasei intestinale este reprezentat de apa, de origine alimentară, sau rezultată din secrețiile celulelor epiteliale. Forțele electrice existente la nivelul vilozităților divizează această apă în cel puțin 3 straturi subțiri suprapuse, parțial separate și care alunecă în diverse direcții unul peste celălalt, împiedicînd astfel aderarea elementelor ecologice la suprafața mucoasei. Această condiție a fost evidențiată de Dietsky (1973) sub denumirea de teoria stratului neagitat — *Unstyrred Layer Theory* — și este valabilă în egală măsură și pentru colon (41, 47, 48).

Al doilea element, care asigură protecția peretelui intestinal, este reprezentat de secreția de mucus, dispus într-un strat foarte fin la nivelul epiteliului intestinal și care face ca microvilii să adere parțial între ei la bază. Mucusul este secretat de către celulele caliciforme, bine reprezentate în glandele intestinale.

Al 3-lea element de apărare locală intestinală, poate cel mai important, este reprezentat de produșii de sinteză ai populației limfoplasmocitare din structura peretelui și anume imunoglobulinele (Ig). Populația limfocitară și plasmocitară este dispersată în jurul membranei bazale a epiteliului duodeno-jejunal, cu tendință de organizare sub formă de foliculi limfatici. La nivelul ileonului aceste elemente celulare sînt organizate în plăcile Peyer.

Celulele secretante de Ig sînt plasmocitele, care derivă din celulele limfatice B (bursice), acestea la rîndul lor provenind din limfocitele B circulante, temporar stabilizate în mucoasa intestinală. Ig secretate de plasmocitele intestinale diferă parțial, din punct de vedere structural, față de Ig circulante, în special IgA, care la locul sintezei intestinale are greutate moleculară 300 000, în timp ce în sînge această greutate este 160 000. IgA intestinală are două subclase, IgA_1 și IgA_2

şi este o 11-s-globulină. Prin legarea a două molecule de IgA secretate de plasmocitele intestinale cu o substanţă denumită componentă secretorie (CS), sintetizată la nivelul celulelor epiteliale din criptele

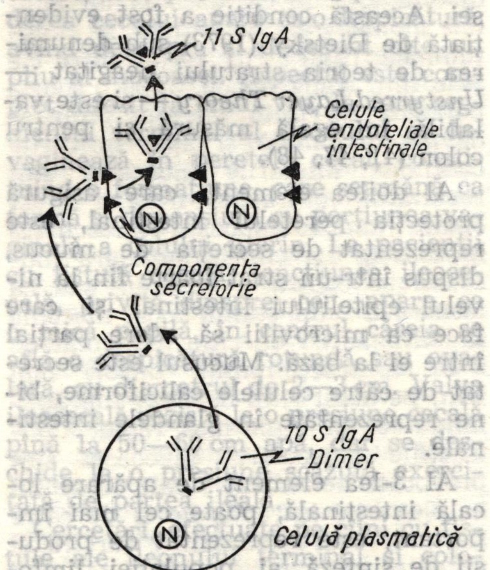


Fig. 156 — Schema sintezei şi transportului IgA în lumenul intestinului subţire. IgA este sintetizat de plasmocite în lamina propria ca dimer 10 S, iar componenta secretorie este sintetizată de celulele epiteliale şi serveşte ca receptor pentru IgA pe membrana laterobazală a celulei. După unirea lor, complexul traversează interiorul celulei epiteliale şi este secretat în lumen ca 11 S IgA (reprodusă după Hill R. B. şi Kern F., 1977).

Lieberkühn, se constituie complexul IgA—CS—IgA (fig. 156). Aceasta asigură protecţia împotriva digestiei pepsinice şi tripsinice, care se exercită în lumen. Un alt produs secretor, mai recent identificat — lanţul aminoacidic J —, sintetizat la nivelul plasmocitelor şi cuplat cu precedentul, contribuie la finisarea structurilor Ig de protecţie, avînd următoarea dispoziţie moleculară: IgA—CS—J—IgA. IgA poate fi secretată în lumen, unde contribuie la „modelarea" activităţii microbiene, prin asigurarea echilibrului cantitativ şi calitativ al diverselor tulpini existente la acest nivel (13, 34). Complexul imunologic IgA—CS—J—IgA se fixează cu mare probabilitate la nivelul apexului enterocitar, atît la nivelul sistemului glandular, cît mai ales la nivelul vilozităţilor, respectiv la nivelul glicocalixului. Din cauza formării de anticorpi locali, elementele componente ale ecologiei intestinale nu pot afecta mucoasa intestinală în condiţii normale (coproanticorpi). Cînd însă aceste sinteze complexe de Ig nu au loc, sau elementele ce conferă stabilitatea moleculelor nu sînt calitativ corespunzătoare (CS, J etc.), protecţia mucoasei nu mai este asigurată. Probabil că aceasta este explicaţia faptului că nu toţi indivizii supuşi aceluiaşi germen patogen (de exemplu salmonella) fac boala clinică şi morfofuncţională locală.

Plasmocitele sintetizează în mare măsură şi alte clase de Ig, mai ales IgM şi IgG, probabil şi IgE şi IgD, cuplarea acestora cu moleculele CS şi J făcîndu-se similar celei menţionate pentru IgA. Nu se cunosc pînă în prezent exact valorile acestor clase de Ig în asigurarea imunităţii locale şi generale (mai ales a IgG şi a IgM), dar se pare că ele sînt asemănătoare.

Parte din Ig secretate la nivelul intestinului subţire sînt dirijate către sectorul sanguin, apreciindu-se că IgA de origine intestinală reprezintă 5—10% din concentraţia serică totală a IgA. În ceea ce priveşte IgG şi IgM se pare că ele deţin o pondere doar de 2% din totalul concentraţiei sanguine a acestor clase de Ig. Pentru a avea o structură identică cu Ig circulante este necesar ca Ig sintetizate de

plasmocite să fie finisate din punct de vedere structural, rolul acestui proces fiind atribuit unor celule încă neidentificate.

Cantitatea cea mai mare de IgA intestinal este sintetizată la nivelul jejunului, iar ileonul, deşi mai bogat în formaţii limfatice, are o pondere mai redusă în sinteza acestei clase de Ig. Evidenţierea Ig în lumenul intestinal şi epiteliul de înveliş se face prin metoda imunofluorescenţei şi prin alte metode imunologice speciale (34). Problema rolului complet al acestei Ig la nivelul intestinului este încă în curs de evaluare (34).

În sfîrşit, ultima zonă de apărare a peretelui intestinal este reprezentată de structurile epiteliale ale mucoasei intestinale. Această calitate a enterocitelor este pe de o parte indusă genetic, pe de altă parte depinde de o serie de condiţii metabolice locale şi generale. Astfel, în stările de hipoalbuminemie calitatea enterocitelor este foarte deficitară, ele fiind repede lezate de factorii agresori, iar procesele de descuamare (îmbătrînire) şi de regenerare sînt discordante, situaţie care duce la grave tulburări ale proceselor de digestie şi de absorbţie.

Bibliografie selectivă

1. ADDISON J. M. — *Clin. Sci. molec. Med.*, 1975, 48, 313.

2. ADIBI S. A. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 2 266.

3. ADIBI S. A., MERCER D. W. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 1 586.

4. BACIU I. — Fiziologia. Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1977.

5. BARRY R. J. C., EGGENTON J. — *J. Physiol* (Lond.), 1972, 227, 201.

6. BENNET A. — *Gut*, 1975, 16, 307.

6 a. BERNIER J. J. — *Biol Gastroent.*, 1969, 2, 171.

7. BERNIER J. J., HOSTEIN N., VIDON N. — *Gastroent. clin. Biol.*, 1979, 3, 363.

8. BINDER H. J. — *Gastroenterology* 1974, 67, 441.

9. BORTOFF A., SACHS F. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 576.

10. CAREY M. C., SMALL D. M. — *Arch. intern. Med.*, 1972, 130, 506.

10 a. *CASTRO G. A.* — Digestion and absorption of specific nutrients. In Gastrointestinal Physiology, sub red. Johnson L. R., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 122—138.

11. CHEESEMAN C. J., SMITH D. H. — *J. Physiol.* (Lond.), 1973, 229, 45.

12. CLANCY R., BIENNENSTOCK J. — *Clin. Gastroent.*, 1976, 5, 229.

13. CODE C. F. — Alimentary Canal. In: „Handbook of Physiology", vol V, American Physiological Society, Washington, 1968.

14. CRANE R. K. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1 000.

15. CSAKY T. Z., ESPOSITO G. — *Amer.* J. Physiol., 1969, 217, 753.

16. CURRAN P. F. — Amino Acid Transport in Intestine. In: „Transport Mechanism in Epithelia", Munksgaard, Copenhaga, 1973.

17. DAVENPORT H. W. — Physiology of the Digestive Tract, Year Book Med. Publishers Inc., Chicago, 1973.

18. DE LUCA H. F. — *J. Lab. clin. Med.*, 1976, 87, 7.

19. EDWARDS D. W., BECK E. R. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, 16, 706.

20. GORBACH S. L. — *Gastroenterology*, 1971, 60, 1 110.

21. GRAY G. — *Gastroenterology*, 1970, 58, 960.

22. GUENET J. L., SACQUET E., GUENEAU G., MESLIN J. C. — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1970, 270, 3 087.

23. HENEGHAN J. B. — Germe Free Research, Academic Press, New York, 1973.

23 a. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Digestion, In Best & Taylors's Physiological Basis of Medical Practice, sub red. Brobeck J. R., The Williams & Wilkins Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, Ed. a IX-a, 1978, p. 2—79.

23 b. HILL R. B., KERN F. — The gastrointestinal tract, Williams & Wilkins Comp. Baltimore, 1977.

24. KIMICH G. A. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1973, 300, 31.

24 a. KNOCHEL L. K. — Digestive tract. In Physiology, sub red. Selkurt E. E.,

Little, Brown & Comp. Boston, Ed. a 3-a, 1971, p. 579—598.
25. LIPKIN M., SHERLOCK P., BELL P. — *Gastroenterology*, 1963, 45, 721.
25 a. MAILMAN D. S. — Fluid and electrolyte absorption. În: Gastrointestinal Physiology, sub red. Johnson L. R., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 109—121.
26. MAKLOUF G. M. — *Gastroenterology*, 1974, 67, 159.
27. MATTHEW D. M. — *J. clin. Path.*, 1971, 5, 29, 24 *(suppl.)*.
28. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Editions, Villeurbanne, 1976.
29. MISIEWICZ J. J., — *Gut*, 1975, 16, 311.
30. PLANT A. G., KEONIL P. — *Gastroenterology*, 1969, 56, 522.
31. PROSSER C. L., BORTOSS A. — Electrical Activity of Intestinal Muscles under *in vitro* Conditions. În: „Handbook of Physiology" (sub red. *Code C.F.)*, ed. a II-a, Sect. 6, vol. IV, American Physiological Society, Washington, 1968, p. 2 025—2 051.
32. ROBINSON J. W. L., ALVARDO F. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1971, 326, 48.
33. ROMMEL K., GOEBELL H. — Biochemical and Clinical Aspect of Peptides and Amino Acid Absorption, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart — New York, 1973.
34. ROSENBERG I. H. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 1 303.
35. SZURZEWSKI J. H., ELVEBACH L. R., CODE C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 1 468.
36. THOMPSON A. R., DIETSCHY J. M. — *J. theor. Biol.*, 1977, 64, 277.
37. UGOLEV A. M., KOOSHUCK R. J. — *Nature (Lond.)*, 1966, 212, 859.
38. USSING H. H., THORN N. A. — Transport Mechanisms in Epithelia, Munksgaard, Copenhaga, 1973.
39. USTACH T. J., TOBOU F., HAMBRECHT T., BASS D. D., SCHUSTER M. M. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 41.
40. WALLER S. L. — *Gut*, 1973, 14, 402.
40 a. WATSON D. W., SODEMAN N. A. — The small intestine, In Sodeman's Pathologic Physiology, sub red. Sodeman W. A. şi Sodeman Th. M., W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, Ed. a VI-a, 1979, p. 824.
41. WILSON F. A., DIETSCHY J. M. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1974, 363, 112.
42. WINNE D. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1973, 298, 27.

Reglarea funcţiilor intestinului subţire

Funcţiile intestinului subţire sînt implicate în primul rînd în realizarea procesului de asimilaţie a substanţelor simple rezultate prin hidroliza moleculelor complexe din alimentele ingerate. Digestia polimerilor alimentari, dusă pînă la stadiul de oligomeri sub acţiunea succesivă a enzimelor gastro-pancreatice, este continuată pînă la molecule simple, absorbabile, de către enzimele „marginii în perie" şi, pentru unii oligomeri, de către enzimele intraenterocitare. Funcţia motorie, prin segmentarea şi frămîntarea conţinutului intraluminal, favorizează digestia şi absorbţia şi prin mişcările de propulsie împinge lent spre colon reziduurile alimentare pentru a fi evacuate. Funcţia de apărare are rolul primordial de a menţine în limite normale cantitatea şi structura ecologică a florei intestinale, astfel încît digestia şi absorbţia să se poată efectua în condiţii cît mai bune.

Desfăşurarea optimă a funcţiilor intestinale a necesitat apariţia unui sistem complex de reglare, care să fie informat prompt asupra cantităţii şi proprietăţilor fizico-chimice ale chimului evacuat din stomac, pentru a se putea produce modificările motorii şi secretorii necesare. Intestinul subţire posedă, deci, o mare varietate de receptori în mucoasă (mecano-, osmo-, chemoreceptori) şi în straturile musculare (receptori de distensie, algoreceptori), care sînt stimulaţi specific de pre-

zența în lumen a chimului și a particulelor sale constitutive, transmițînd neuronilor din plexurile intramurale impulsuri care declanșează reflexe locale, mienterice, secretorii și mai ales motorii, de importanță majoră pentru funcționalitatea normală a intestinului. Complexitatea morfofuncțională a neuronilor plexurilor intramurale a început de abia de curînd să fie descifrată, demonstrîndu-se că acești neuroni sînt în mare parte colinergici și coordonează reflexe locale stimulatoare, dar s-a evidențiat și prezența unor neuroni care coordonează reflexele inhibitoare și au mediație nonadrenergică (purinergică, serotoninergică, VIP-ergică etc.).

Activitatea intestinală, controlată în special de către aceste reflexe locale, este integrată cu alte activități prin influențele exercitate asupra plexurilor intramurale de către fibrele sistemului vegetativ parasimpatic și în mai mică măsură de simpatic. Prin impulsurile transmise de la centrii nervoși superiori și chiar de la nivelul scoarței emisferelor cerebrale, este coordonată activitatea întregului intestin subțire, se realizează integrarea funcțiilor intestinale cu cele ale segmentelor digestive supra- și subiacente și este adaptată cantitativ și calitativ activitatea secretorie a principalelor glande digestive. Aceste procese extrem de complexe de coordonare și reglare, încă insuficient elucidate, sînt realizate prin efectori vegetativi și endocrini.

Cercetările recente au adus dovezi despre importanța deosebită a hormonilor gastro-intestinali, care, secretați de către celulele secțiunii digestive a sistemului endocrin difuz răspîndite în mucoasele digestive de la esofag la colon, exercită influențe variate asupra celor mai multe activități motorii și secretorii ale tractului digestiv, asupra glandelor digestive principale și asupra unor glande endocrine implicate în procesele de asimilație. Descărcați într-o succesiune și prin mecanisme care de abia recent au început a fi precizate, acești hormoni contribuie, împreună cu influențele vegetative (15), la crearea condițiilor optime pentru desfășurarea digestiei și absorbției intestinale.

Mecanismele vegetative și endocrine, mobilizate ca urmare a informațiilor primite de la nivelul receptorilor din peretele intestinal, acționează concomitent asupra tuturor funcțiilor intestinale. Dar, din motive metodologice, diverși autori au investigat separat influențele exercitate de aceste diferite mecanisme asupra fiecărei funcții principale a intestinului.

Secreția intestinală

Secreția intestinală a fost mai puțin studiată în ultimii ani, de aceea și mecanismele reglării ei sînt încă insuficient cunoscute. De altfel, după cum s-a menționat anterior, unii autori evită chiar utilizarea termenului de secreție intestinală, deoarece este vorba de transferuri bidirecționale de lichide electrolitice, care au loc după ce chimul gastric a ajuns în intestin și se realizează cu o rată de exorbție apropiată de cea de absorbție, astfel încît practic nu există un flux net, definitoriu pentru noțiunea de secreție. Doar în anumite situații patologice, sau ca urmare a administrării unor droguri, se produc dereglări între rata exorbției și cea a absorbției, manifestate prin diaree hidrică, dar și în aceste condiții este greu de delimitat rolul diminuării absorbției de cel al creșterii exorbției.

Conform concepţiei clasice glandele mucoasei intestinului subţire ar secreta un suc digestiv, adecvat cantitativ şi calitativ faţă de volumul şi proprietăţile fizico-chimice ale chimului evacuat din stomac (1). Această adaptare secretorie se face prin mecanisme nervoase şi umorale (2, 8).

Controlul nervos se realizează în special prin reflexe locale mienterice, declanşate de stimularea mecanică şi/sau chimică a receptorilor intestinali de către prezenţa chimului şi a particulelor pe care acesta le conţine. Cercetările experimentale au demonstrat că prezenţa hranei într-o ansă intestinală produce secreţie, prin stimularea mecanică directă a glandelor de la suprafaţa mucoasei (celulele caliciforme), dar mai ales prin reflexe locale declanşate de stimularea mecanoreceptorilor prin distensie intestinală şi/sau a chemoreceptorilor prin anumiţi constituenţi ai chimului (celulele criptelor) (11). Controlul vegetativ extrinsec, prin care se exercită influenţele integrative ale etajelor superioare ale sistemului nervos central, se realizează atît prin parasimpatic cît şi prin simpatic. Stimularea pneumogastricului la animale decerebrate sau decapitate măreşte secreţia glandelor Brunner din duoden, dar are influenţe foarte slabe asupra secreţiei intestinale, demonstrînd importanţa primordială a reflexelor locale în reglarea secreţiei intestinale (18). Stimularea simpaticului nu provoacă secreţie intestinală, în schimb, secţionarea inervaţiei simpatice a intestinului produce o intensă secreţie — secreţia paralitică —, activată de fizostigmină şi inhibată de atropină, ceea ce dovedeşte că are la bază un mecanism colinergic (9). Cît priveşte mecanismul intim de producere al acestei secreţii paralitice, unii autori o atribuie creşterii fluxului sanguin intestinal datorită vasodilataţiei, alţii creşterii efectului stimulant al acetilcolinei care nu mai este antagonizată, iar alţii creşterii motilităţii intestinale care ar exercita un efect de masaj asupra mucoasei. Controlul umoral al secreţiei intestinale este atribuit clasic unui hormon al mucoasei intestinale — enterocrinina —, care injectat i.v. ar provoca secreţia şi a unei anse intestinale denervate (14), dar care nu a putut fi izolat şi a cărui existenţă este contestată (9).

Cercetări mai recente au îmbogăţit mult cunoştinţele asupra mecanismelor secreţiei intestinale şi a factorilor care o controlează în condiţii normale şi mai ales în anumite situaţii patologice. Astfel, după ce s-a precizat că intestinul nu secretă un suc digestiv propriu-zis, dar este sediul unor transferuri importante hidro-electrolitice, s-a demonstrat că aceste transferuri sînt datorate prezenţei în lumenul intestinal a unor soluţii hiperosmolare şi sînt controlate de osmoreceptori situaţi între membranele laterale ale enterocitelor. Intestinul absoarbe întreaga cantitate de apă şi electroliţi pe care o primeşte şi, spre deosebire de rinichi, nu pare a fi supus în mod normal unei reglări homeostazice permanente. Capacitatea fiziologică de absorbţie a intestinului este atît de mare încît, chiar dacă survin modificări ale exorbţiei de lichide electrolitice, volumul scaunului nu se schimbă decît după depăşirea capacităţii de absorbţie, cînd apare diareea. Cele mai frecvente diarei sînt cele produse de infecţii bacteriene, datorate hipersecreţiei de lichide electrolitice intestinale determinată de toxinele germenilor cauzali.

Cercetările efectuate cu toxina holerică şi cu produşii altor germeni

(escherichia coli, shigella dysenteriae, clostridium perfringens, stafilococul auriu etc.), care provoacă diarei grave, au adus anumite precizări asupra mecanismelor alterării severe a secreției intestinale observată în infecțiile cu acești germeni.

Toxina holerică se fixează rapid și puternic pe membrana apicală a enterocitelor, provocînd o secreție foarte abundentă (1—2 l/oră) de lichid izoton aproape lipsit de proteine. Hipersecreția intestinală se instalează progresiv și este dificil să fie oprită, odată ce toxina s-a fixat pe epiteliul intestinal. Această hipersecreție este consecința stimulării excesive a secreției active de Cl^- și a inhibiției absorbției de Na^+ și HCO_3^- volumul de apă eliminat în intestin fiind dependent direct de cantitățile de Na^+ și K^+ din lumen. În schimb, nu este alterată absorbția Na^+ corelată cu cea a glucozei și nici absorbția glucozei, constatări utilizate în terapia acestor grave diarei. Tulburările hidro-electrolitice ale holerei se datorează creșterii concentrației intraenterocitare a cAMP-ului, ca urmare a activării adenilatciclazei. De altfel cAMP-ul exercită aceleași efecte stimulante asupra secreției intestinale ca și toxina holerică. Apare probabil că și alți factori, care provoacă diarei prin stimularea secreției intestinale hidro-electrolitice, acționează prin intermediul activării adenilatciclazei, în special prostaglandinele și unii hormoni gastro-intestinali.

Prostaglandinele din seriile E și F produc la om diarei, prin aceleași mecanisme ca și toxina holerică (12). Deoarece unele tumori hormonosecretante (carcinoidul malign, carcinomul medular tiroidian, unele tumori insulare pancreatice cu celule nonbeta etc.) conțin mari cantități de prostaglandine din seriile E și F, s-a emis ipoteza că aceste PG ar fi implicate în patogenia diareilor, prezente în aceste afecțiuni.

Anumiți hormoni gastro-intestinali produc diarei severe, cînd se descarcă în cantități crescute, în special în cazul tumorilor hormonosecretante, acționînd de asemenea prin activarea adenilatciclazei. Astfel sindromul Zollinger-Ellison, sindromul Verner-Morrison, carcinomul medular tiroidian, tumorile crestei neurale etc. se asociază frecvent cu crampe abdominale și diaree apoasă, ca urmare a descărcărilor de hormoni și amine biologic active. S-a sugerat că și alți hormoni ar acționa prin intermediul cAMP-ului (CCK, glucagonul, secretina), deoarece reduc resorbția netă de apă și electroliți, dar rolul lor este încă insuficient demonstrat. Sînt necesare noi cercetări pentru a preciza dacă acțiunile acestor hormoni se exercită direct asupra transportului intestinal hidro-electrolitic, prin efecte vasculare sau prin ambele și, mai ales, pentru a stabili dacă acești hormoni intervin în reglarea transportului hidro-electrolitic intestinal în condiții fiziologice (13).

Creșterea secreției hidro-electrolitice intestinale, cu diaree consecutivă, poate fi consecința și a unor mecanisme, în care nu este implicat cAMP-ul (16). Astfel, shigella dysenteriae mărește secreția intestinală, fără a influența concentrația intraenterocitară a cAMP-ului, iar clostridium perfringens augmentează fluxul de Na^+ unidirecțional din sînge spre lumenul intestinal. Acizii biliari deconjugați și dehidrogenați inhibează direct absorbția sării și a apei din intestin și în segmentele intestinale distale și colon reduc absorbția, fiind greu absorbabili. De aceea pulularea germenilor intestinali care produc deconju-

garea și dehidrogenarea acizilor biliari determină diaree. Acizii grași, cînd depășesc concentrația de 5 mM, inhibează complet absorbția sau secreția intestinală de lichide, fapt important pentru explicarea steatoreei asociată diareei. Acizii grași cu lanț mijlociu sau lung reduc de asemenea absorbția intestinală de apă și electroliți, mai ales dacă sînt dehidroxilați, deci, mai ales în colon unde are loc obișnuit dehidroxilarea lor sub influența enzimelor bacteriene. Laxativele, deși acționează prin mecanisme diferite (stimularea peristaltismului intestinal, iritarea mucoasei, osmoză, lubrefiere etc.), au în comun proprietatea de a stimula prin mecanisme directe sau indirecte pierderile fecale de apă și sare. Astfel, acidul ricinoleic stimulează secreția activă de apă dacă este perfuzat într-o ansă intestinală izolată, derivații ftaleinici inhibează Na^+—K^+—ATP-aza din celulele mucoasei intestinale, sărurile neresorbabile de magneziu (SO_4Mg), acționează prin mecanisme osmotice, detergenții prin mărirea secreției de apă etc. (13).

Motilitatea intestinală

Motilitatea intestinală spontană, ritmică și automată are la bază mecanisme miogenice, coordonate și integrate prin influențe nervoase intrinseci și extrinseci și prin variați factori umorali și hormonali, locali și sistemici (13).

Activitatea electrică spontană a intestinului evidențiată prin undele lente *(pacesetter potentials)*, fiind o activitate miogenică, este influențată foarte puțin de inervația intrinsecă și/sau extrinsecă, precum și de mediatorii chimici ai sistemului vegetativ, în schimb, este activată de agenții care stimulează metabolismul și este inhibată de inhibitorii metabolici (a se vedea „Funcția motorie a intestinului"). Potențialele de vîrf *(spike potentials)*, care declanșează contracții intestinale, sînt controlate nervos, fiind declanșate de distensia rapidă a pereților intestinali, ingestia hranei, stimularea vagală și substanțele colinergice și fiind abolite de anticolinergice, ganglioplegice, simpaticomimetice și de secționarea inervației intestinale extrinseci (7, 16).

Mișcările intestinale, care reprezintă traducerea mecanică a activității electrice, sînt declanșate de potențialele de vîrf, care se produc atunci cînd chimul gastric ajunge în duoden și sînt coordonate de neuroni ai plexurilor intramurale. Aceste mișcări pot fi localizate — contracțiile de segmentare —, sau pot să se propage de la un strat la celălalt, de la o celulă la celulele vecine, generînd un fenomen motor propagat — contracția peristaltică (6).

Mișcările de segmentare au la bază contracții ale unor inele musculare, a căror amplitudine depinde de numărul, durata și amplitudinea potențialelor de vîrf, dar este influențată și de impulsuri primite prin fibre vegetative extrinseci. De aceea aceste contracții persistă, cu intensitate mai redusă, și după denervare și atropinizare, fiind prezente de asemenea în cazul absenței congenitale a plexurilor intramurale. Intensitatea lor este stimulată prin excitarea parasimpaticului, iar excitarea simpaticului are efecte inverse.

Mișcările peristaltice reprezintă răspunsul motor al unor reflexe locale declanșate de distensia radiară rapidă a intestinului, care stimulează anumiți receptori, încă neidentificați morfologic, iar aceștia descarcă impulsuri ce se transmit plexu-

rilor intramurale, de unde pornesc impulsuri pentru contracția succesivă a fibrelor musculare longitudinale și apoi a celor circulare. Dovadă că mișcările peristaltice sînt rezultatul unor reflexe locale este adusă de abolirea lor prin cocainizarea mucoasei intestinale sau distrugerea plexurilor intramurale. Agenții anticolinergici blochează doar parțial contracția inițială a fibrelor longitudinale, care poate fi considerată, deci, atît miogenică cît și neurogenică, în timp ce răspunsul contractil al ambelor straturi musculare intestinale se dovedește a fi colinergic. Excitarea electrică a nervilor unei anse intestinale după administrarea de hexametoniu (care blochează transmiterea sinaptică în ganglionii nervoși) provoacă uneori contracția musculaturii longitudinale, dar nu și a celei circulare, ceea ce sugerează existența unei căi extrinseci neîntreruptă pentru musculatura longitudinală și a unei căi întrerupte de o sinapsă pentru cea circulară, desfășurarea normală a mișcărilor peristaltice necesitînd integritatea ambelor căi. Reflexul peristaltic este inhibat de agenții adrenergici, α-receptorii fiind localizați pe neuronii colinergici postganglionari și β-receptorii pe celulele musculare. Dar au fost evidențiate și mecanisme inhibitoare ale motricității intestinale noncolinergice și nonadrenergice, probabil purinergice (13).

Activitatea motorie a intestinului subțire se poate desfășura coordonat și în absența inervației vegetative extrinseci (16). Dar în condiții normale influențele vegetative sînt deosebit de importante, deși ele nu declanșează ci doar coordonează motilitatea intestinală, integrînd-o cu alte activități ale organismului. Studiile influențelor sistemului vegetativ asupra activității motorii intestinale au fost îngreunate de structura neomogenă a diverselor trunchiuri nervoase vegetative și de dificultățile recunoașterii tipului funcțional de ganglion intramural pe care acestea se termină (16).

Influențele vagale, transmise pe fibre preganglionare care fac sinapsa cu neuronii intramurali din plexurile subseros, mienteric și submucos, sînt în general stimulatoare pentru motricitatea intestinală. Aceste influențe sînt difuze, deoarece o fibră preganglionară vagală contractă sinapse cu peste 6 000 celule ganglionare mienterice. Efectele stimulatoare ale excitării vagale nu au fost confirmate de toți autorii, în schimb, se admite unanim că acetilcolina exercită efecte stimulatoare durabile asupra motilității intestinale, mărind amplitudinea undelor lente și frecvența potențialelor de vîrf, probabil datorită creșterii sensibilității fibrelor musculare netede ale intestinului, ca urmare a descărcării din mitocondrii a Ca^{2+}, care activează mecanismele contractile mărind permeabilitatea membranei pentru Na^{+} și K^{+} (13).

Stimularea nervilor adrenergici ai intestinului și catecolaminele au efecte inhibitoare asupra motricității intestinale diminuînd amplitudinea undelor lente și frecvența potențialelor de acțiune (16). Acțiunea catecolaminelor se exercită fie asupra neuronilor colinergici din plexurile mienterice, inhibînd eliberarea de acetilcolină, fie asupra fibrelor musculare, producînd hiperpolarizarea lor și stabilizarea membranei cu ieșirea Ca^{2+} extracelular și un efect β intracelular în care intervine adenilatciclaza, favorizînd intrarea Ca^{2+} în celule (13). În general se admite că stimularea atît a α- cît și a β-receptorilor adrenergici produce inhibiția motricității intestinale (16), dar răspunsul motor

depinde, pe de o parte, de starea inițială a intestinului, care va fi inhibat dacă era în contracție sau va fi contractat dacă era în repaus și, pe de altă parte, de regiunea unde acționează stimulul, aspectul inhibitor fiind mai net la nivelul intestinului distal decît al celui proximal (13).

Concepția clasică este, deci, că stimularea nervilor vegetativi motori provoacă fie stimularea motricității intestinale (parasimpaticul), fie inhibarea ei (simpaticul) (10). În realitate însă, controlul motricității intestinale nu se realizează prin acțiunea antagonistă a celor două componente vegetative, deoarece inervația adrenergică pare a avea doar rolul de a modula reflexele intrinseci coordonate de plexul mienteric. Caracterul antagonist pare a fi exercitat mai degrabă de inervația activatoare colinergică și inervația inhibitoare peptidergică și/sau purinergică, inhibitoare a declanșării potențialelor de vîrf, prin producerea hiperpolarizării celulelor musculare (5). Cercetări mai recente au demonstrat că motricitatea intestinală este inhibată de anumite substanțe eliberate ca niște mediatori chimici din fibrele nervoase, care ajung la nivelul intestinului prin nervii simpatici și/sau parasimpatici. Dintre aceste substanțe nonadrenergice inhibitoare una este probabil ATP, eliberat de unii neuroni purinergici din plexurile intramurale și care, acționînd asupra receptorilor musculaturii netede intestinale, declanșează potențiale de joncțiune inhibitoare. Stimularea repetată a nervilor purinergici provoacă hiperpolarizare celulară, care inhibează apariția potențialelor de acțiune (3).

Reflexele motorii intestinale se realizează pe căi nervoase intrinseci, extrinseci sau pe ambele căi. Stimularea mecanoreceptorilor din musculatura intestinului de către volumul chimului și/sau stimularea chemo- și osmoreceptorilor din mucoasă de către anumite proprietăți fizico-chimice ale chimului, este urmată de descărcarea unor impulsuri vehiculate pe căi centripete vagale, iar impulsurile sensibilității dureroase se transmit centripet pe căi simpatice reprezentate de fibre ale nervilor splanhnici. Impulsurile motorii ajung la musculatura intestinală pe fibre parasimpatice și simpatice, al căror număr este incomparabil mai mic decît cel al fibrelor aferente. Aceleași căi vegetative servesc și pentru realizarea reflexelor declanșate de la nivelul stomacului, căilor biliare, tractului urinar, peritoneului etc., care exercită efecte inhibitoare asupra motricității intestinale. Un exemplu este reflexul intestinal-intestinal, cu control spinal și căi aferente și eferente simpatice (deoarece este abolit prin întreruperea inervației splanhnice a intestinului) și care constă în inhibiția generalizată a motricității intestinului, ca urmare a distensiei puternice a unui segment intestinal (10). Un alt reflex digestiv, cel gastro-enteric, este declanșat de evacuarea rapidă a conținutului gastric hiperosmolar, obișnuit și hipercaloric, care stimulează osmoreceptorii duodenali — încă neidentificați structural dar probabil situați profund în mucoasă și al căror stimul este reprezentat de variațiile dimensionale ale spațiilor intercelulare —, declanșînd modificări motorii divergente și anume încetinirea motricității gastrice și accelerarea celei intestinale. Reflexul gastro-ileal, caracterizat prin intensificarea peristaltismului ileal și forțarea evacuării chimului intestinal în cec cu ocazia ingestiei de noi alimente, are probabil, în afara unui arc reflex

vegetativ parasimpatic, o componentă umorală şi poate fi declanşat şi de un prînz fictiv nu numai de distensia gastrică.

Impulsurile de la centrii nervoşi superiori influenţează motricitatea intestinală de asemenea prin intermediul fibrelor vegetative extrinseci parasimpatice şi simpatice (17). Astfel, unele stări emoţionale uşoare, furia, spaima, durerea intensă produc, prin impulsuri transmise pe fibrele simpatice, inhibiţia mişcărilor intestinale, în timp ce emoţiile puternice determină intensificarea motricităţii intestinale, prin intermediul unor impulsuri transmise pe fibrele parasimpatice (diareea „nervoasă“) (1).

În afara controlului neural, motricitatea intestinală este influenţată şi de numeroase substanţe elaborate chiar în intestin sau aduse cu sîngele.

Hormonii intestinali, ale căror acţiuni au început de-abia de curînd să fie investigate, influenţează atît activitatea electrică cît şi motricitatea intestinală. Astfel, gastrina şi CCK, deşi nu modifică undele lente, amplifică potenţialele de vîrf, iar secretina le diminuează (17). Bombesina şi ceruleina — polipeptizi extraşi iniţial din pielea de amfibieni — au acelaşi efect asupra motricităţii intestinale ca şi CCK. Motilina, un polipeptid extras din mucoasa duodenală, stimulează motricitatea intestinului subţire, iar glucagonul o inhibează. Dozările acestor hormoni, fiind încă destul de laborioase şi imprecise, nu permit însă afirmarea rolului acestor hormoni în controlul motricităţii intestinale, mai ales că diversele lor efecte au fost obţinute uneori cu doze farmacologice. De asemenea nu este exclus să mai intervină şi alţi hormoni, descărcaţi consecutiv contactului intestinului cu chimul, dar studiul acestei probleme este de-abia la început (a se vedea „Hormonii gastro-intestinali“).

Serotonina, amină biogenă prezentă din abundenţă în peretele intestinal, mai ales în duoden, stimulează motricitatea intestinală prin acţiune directă asupra fibrelor musculare, pe care le sensibilizează la acţiunea acetilcolinei, sau prin acţiune asupra neuronilor. În tumorile carcinoide intestinale s-au găsit atît serotonina cît şi alte substanţe cu acţiuni asupra secreţiei şi motilităţii intestinului, de aceea s-a sugerat că serotonina ar fi răspunzătoare pentru activitatea motorie intestinală crescută şi diareea prezentă la aceşti bolnavi. Dar serotonina exercită şi unele efecte inhibitoare, ca şi ATP-ul, fiind mediator chimic al fibrelor inhibitoare nonadrenergice (13).

Histamina, prezentă de asemenea în mari cantităţi în peretele tractului digestiv, injectată i.v. produce contracţii musculare. Rolul ei fiziologic însă nu este lămurit.

Bradikinina, un nonapeptid eliberat de kallikreină dintr-o α_2-globulină plasmatică, are rol vasodilatator (a se vedea „Secreţia salivară“). De aceea este considerată de unii autori ca un factor care contribuie la producerea diareelor ce însoţesc tumorile carcinoide, în care s-a evidenţiat prezenţa kallikreinelor. Rolul său fiziologic nu este încă cunoscut (13).

Prostaglandinele din seriile E şi F sînt prezente în tot tractul digestiv, în intestin fiind localizate în stratul muscular longitudinal şi plexurile intramurale (PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$), de unde sînt eliberate prin stimulare vagală şi/sau distensie intestinală. Pe intestinul de om *in vitro* PGE şi PGF stimulează contracţia muşchiului longitudinal ileal şi colic (12). Prin intermediul mobilizării

Ca^{2+}, datorită influenţei directe asupra membranelor celulelor musculare netede, PGF stimulează contracţiile stratului muscular circular, iar PGE le inhibează, reducînd viteza de propulsie şi presiunile intraluminale (13).

Din intestin au mai fost izolate şi alte substanţe active, dar încă nu s-a precizat dacă şi cum intervin ele în controlul funcţiei motorii intestinale.

Digestia şi absorbţia intestinală

Digestia şi absorbţia intestinală — faze succesive ale unui proces unic continuu — sînt adaptate în tot cursul vieţii condiţiilor concrete de alimentaţie, astfel încît organismul să poată asimila adecvat alimentele ingerate. Dintre multiplii factori fiziologici care contribuie la adaptarea permanentă a acestor funcţii, probabil că unul dintre cei mai importanţi este compoziţia raţiei alimentare, modificările cantitative sau calitative ale alimentaţiei provocînd adaptări adecvate ale funcţiilor enterocitare. Astfel la şobolani inaniţia intensifică absorbţia glucozei şi scade activitatea maltazei şi a zaharazei. Activitatea zaharazei scade de asemenea atunci cînd zahărul este absent din raţie şi se restabileşte dacă se administrează zahăr, aceste modificări, atribuite de unii autori inducţiei enzimatice, mai probabil se datorează modificării degradării enzimei. Un alt factor important adaptativ este vîrsta, care influenţează de asemenea digestia şi absorbţia intestinală. Astfel la unele specii animale lactaza, care hidrolizează lactoza din lapte, are activitate crescută la nou-născut şi apoi diminuează pe măsură ce scade importanţa laptelui în alimentaţie, în timp ce alte enzime, ca de exemplu maltaza — o dizaharidază care hidrolizează maltoza —, au activitate scăzută la naştere şi cresc ulterior cu vîrsta. La om nu au fost observate asemenea diferenţe de activitate enzimatică (13). Absorbţia proteinelor este de asemenea influenţată de vîrstă, nou-născutul unor specii — inclusiv omul — avînd capacitatea în primele ore de viaţă să absoarbă din colostru imunoglobuline şi poate şi alte proteine, capacitate care dispare rapid. La rumegătoare trecerea imunoglobulinelor din lumenul intestinal în circulaţia sistemică se face brusc, masiv şi neselectiv, în timp ce la rozătoare această trecere este mai prelungită şi este selectivă, imunoglobulinele fiind mai bine resorbite decît albumina. La om absorbţia neonatală a imunoglobulinelor se pare că este redusă, deoarece laptele nu conţine decît IgA secretor, care trece greu prin bariera intestinală (13). Nu se cunoaşte încă explicaţia acestor particularităţi enterocitare, după cum nu s-au explicat nici diferenţele dintre capacităţile digestive şi absorbtive mai mari ale enterocitelor de la vîrful vilozităţilor, comparativ cu cele de la baza acestora şi nici diferenţele dintre segmentele superioare şi cele inferioare ale intestinului.

Activitatea intestinului de digestie şi absorbţie nu pare a fi sub control nervos sau umoral, enzimele „marginii în perie" şi sistemul de transportori membranari nu sînt probabil reglaţi (4). S-au adus unele dovezi că asimilarea unor constituenţi alimentari ar fi controlată prin impulsuri care, declanşate de la nivelul unor chemo- şi/sau osmoreceptori, ar influenţa motilitatea şi evacuarea stomacului printr-un mecanism de *feedback* negativ, mediat probabil hormonal (4).

Mecanismele de reglare nervoase și umorale influențează însă secreția enzimelor implicate în digestia intraluminală (a se vedea „Reglarea secreției pancreatice") și secreția biliară, necesară pentru digestia și absorbția lipidelor (a se vedea „Reglarea secreției biliare"). Interesant de menționat sînt modificările secreției enzimelor pancreatice sub influența alimentației. Astfel, în cercetări experimentale, s-a arătat că atunci cînd conținutul glucidic al rației scade sub 25% din aportul caloric se produce o scădere semnificativă a activității amilazice; cînd proteinele devin constituentul major al rației înlocuind glucidele crește activitatea proteazelor și scade cea amilazică, iar cînd se administrează o dietă bogată în lipide, în special nesaturate, crește activitatea lipazică. Mecanismele prin care se realizează aceste modificări selective ale secrețiilor enzimatice, în funcție de predominanța unui anumit tip de alimente, nu sînt încă cunoscute. Aceste cercetări exclud ipoteza, conform căreia la un anumit stimul adecvat pancreasul ar secreta și descărca în intestin toate hidrolazele în cantități constante și susțin ipoteza secreției enzimatice neparalele. Unii autori au sugerat că stimularea secreției unei anumite enzime, în funcție de prezența în exces în rație a unui anumit tip de aliment, s-ar datora eliberării unor substanțe similare hormonilor, care ar acționa asupra celulelor pancreatice stimulînd specific secreția unei singure enzime. Din duodenul de porc s-a izolat o asemenea substanță denumită chimodenină, care ar activa în mod specific eliberarea pancreatică de chimotripsinogen. Pe baza acestor rezultate, neconfirmată însă și de alți autori, s-a preconizat existența și a unei „amilodenine" și a unei „lipodenine", care ar activa în mod specific secreția amilazei și, respectiv, a lipazei pancreatice. Această ipoteză deosebit de interesantă nu a fost încă demonstrată.

Bibliografie selectivă

1. BABSKI E. B., KHODOROV B. I., KOSITKI G., ZUBKOV A. A. — Human Physiology, Mir Publishers Moscova, Ed. a III-a, 1975, vol. I, p. 256—262.
2. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. Medicală, București, 1978, p.
3. BURNSTOCK G. — *Pharmacol. Rev.*, 1972, 24, 509.
4. CASTRO G. A. — Digestion and absorption of specific nutrients in Gastrointestinal Physiology, sub red. Johnson J. A. The C. V. Mosby Comp., Saint Louis 1977, p. 122—139.
5. CHRISTENSEN J. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 85.
6. CODE C. F. — Motility, in Handbook of Physiology. Sect. 6, Alimentary canal, vol. IV, American Physiological Society Washington, 1968.
7. DUTHIE H. L. — *Gut*, 1974, 15, 669.
8. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a.
9. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Digestion. In Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. The Williams and Wilkins Comp., Baltimore Ed. a 9-a 1973, p. 2—79—128.
10. KNOEBEL L. K. — Movements of the digestive tract, in Physiology, sub red. E. E. Selkurt, Little, Brown Comp. Boston, 1971, Ed. a III-a, p. 579—599.
11. KNOEBEL L. K. — Secretion and action of digestive juices; Absorption, in vol. Physiology sub red. E. E. Selkurt, Little, Brown Comp. Boston, 1971, Ed. a III-a, p. 599—635.
12. MATUCHANSKI C., BERNIER J. J. — *Biol. gastroent.*, 1973, 6, 251.
13. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions, Villeurbanne, 1976.

14. NASSET E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 121, 481.
15. SCHLIENGER J. L., LAHARPE F. DE — *Concours méd.* 1979, 101, 73.
16. WATSON D. W., SODEMAN W. A. — The small intestine. In Sodeman's Pathologic Physiology. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto., 1979, Ed. a V-a, p. 824—860.
17. WEISBRODT N. W. — Motility of the small intestine. In Gastrointestinal Physiology, sub red. Johnson L. R. The C. V. Mosby Comp. Saint Louis, 1977, p. 28—34.
18. WRIGHT R. D., JENNINGS M. A., FLOREY H. W. — *Quart. J. Exper. Med.*, 1940, 30, 73.

Hormonii gastro-intestinali

Feyrter (1938) a postulat că, în afara glandelor endocrine compacte, există și un alt sistem endocrin dispersat în toate suprafețele epiteliale, care acționează local asupra celulelor învecinate — efect paracrin. Celulele acestui sistem (celulele clare) au fost identificate în tractul gastro-intestinal, tractul respirator, tractul genitourinar, piele, glandele exocrine și chiar în glandele endocrine compacte. Mai tîrziu Erspamer (1954) a descoperit în celulele enterocromafine 5-hidroxitriptamina (5-HT) și a demonstrat că celule care conțin 5-HT se găsesc nu numai în tractul gastro-intestinal al mamiferelor, ci și în pielea amfibienilor, glandele salivare ale gasteropodelor, glandele cu venin ale scorpionilor și în multe alte organe ale vertebratelor și nevertebratelor.

Cercetările histochimice inițiate de Pearse (37) au evidențiat că celulele cu activitate endocrină din mucoasa tractului gastro-intestinal au anumite proprietăți comune, printre care metacromazia, argirofilia și mai ales capacitatea de a capta și decarboxila precursori aminici. Aceste celule, care au fost inglobate într-un sistem denumit APUD *(Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)*, conțin amine biogene și peptide.

În cursul vieții embrio-fetale aceste celule sînt larg răspîndite în tracturile digestiv, respirator și urogenital, tiroidă și paratiroide, suprarenale și țesutul cromafin accesoriu, sistemul vegetativ simpatic. În cursul dezvoltării, aceste celule își pierd progresiv capacitatea de a capta și decarboxila precursori aminici, din cauza dispariției anumitor enzime (triptofanhidroxilaza etc.). Funcția acestor celule endocrine precoce, prezente în segmente digestive în care nu se găsesc la adulți, este încă insuficient precizată. S-a emis ipoteza că aceste celule îndeplinesc în timpul vieții embrio-fetale funcții vitale în dezvoltarea și diferențierea tractului digestiv și ale pancreasului (30).

Celulele endocrine ale sistemului APUD din tubul digestiv și pancreas sînt asemănătoare din punct de vedere morfologic, deși produșii lor de secreție sînt diferiți. În peretele tubului digestiv, de la esofag la colon precum și în pancreas, au fost identificate 18 tipuri diferite de celule aparținînd sistemului APUD, celule care sintetizează 35 peptide, cu lanț scurt și cu activitate biologică, denumite hormoni și candidați de hormoni gastro-intestinali (tabelul XXI).

Cercetări mai recente au demonstrat că hormonii „gastro-intestinali" se găsesc și în neuronii diverselor segmente ale sistemului nervos central (30), unii dintre ei în cantități superioare celor din tractul digestiv și pancreas (43) (tabelul XXII). Alte cercetări au precizat că nu toate celulele cu ca-

racteristici APUD aparţin sistemului endocrin (celulele exocrine pancreatice, celulele Paneth), iar unele celule fără caracteristici APUD au activităţi endocrine (celulele clare paratiroidiene, celulele pituitare tirotrofe şi gonadotrofe). De aceea, s-a propus denumirea de sistem neuroendocrin difuz (38) sau sistem peptidic difuz (28) pentru a desemna toate celulele dotate cu proprietatea de a secreta produşi care transmit informaţii (polipeptide). Acestui sistem i se descrie o diviziune centrală, constituită din celulele neuroendocrine şi endocrine ale axului hipotalamo-pituitar şi ale glandei pineale şi o diviziune periferică alcătuită din celulele APUD situate în afara acestei regiuni, majoritatea prezente la adult în tractul gastro-intestinal şi pancreas — sistemul gastro-entero-pancreatic. În tabelele XXIII şi XXIV sînt prezentate celulele diviziunilor centrală şi periferică ale sistemului neuroendocrin difuz, precum şi principalele amine şi peptide pe care le produc. Pentru unele dintre peptide este greu să se facă localizarea într-un anumit tip celular, deoarece produşii de secreţie se găsesc predominant în prelungiri şi nu în corpul celular.

TABELUL XXI

PEPTIDELE TRACTULUI ALIMENTAR ŞI PANCREASULUI
(REPRODUSĂ DUPĂ GROSSMAN M. I. 1979)

Peptide cu secvenţă cunoscută	Colecistokinină Gastrină Peptidul gastric inhibitor (GIP) Glucagon Insulină Motilină Neurotensină Polipeptidul pancreatic Secretină Substanţa P Urogastronul Peptidul intestinal vasoactiv (VIP)
Peptide cu secvenţă parţial cunoscută	Chimodenină Glicentină Gastrozimină PI—HIA—27
Imunoreactivităţi	Bombesin-like Encefalin-like Somatostatin-like Tirotropin Releasing Hormone-like

TABELUL XXII

DISTRIBUŢIA PEPTIDELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL ŞI SISTEMUL NERVOS
(REPRODUSĂ DUPĂ POWELL D. ŞI SKRABANEK P. 1979)

Peptid	Hipotalamus	Neurohipofiza	Antehipofiza	Cortex	Trunchiul cerebral	Măduva spinării	Nervi periferici	Tract gastrointestinal
Substanţa P	+		+	+	+	+	+	N; CE
Neurotensină	+	+	+	+	+	+		CE
Somatostatină	+	+	+	+	+	+	+	N; CE
Bombesină	+							CE
Gastrină		+	+				+	CE
CCK	+			+	+			CE
ACTH	+		+	+	+			CE
Encefalină	+		+	+	+	+	+	CE
VIP	+		+	+	+	+	+	N
Angiotensină	+		+	+	+	+		N

CE=celule endocrine
N=neuron

TABELUL XXIII

DIVIZIUNEA CENTRALĂ A SISTEMULUI NEUROENDOCRIN DIFUZ
(REPRODUSĂ DUPĂ PEARSE A. G. E. ŞI TAKOR TAKOR T., 1979)

Tip celular	Peptide produse	Amine produse
Pineal	Argininvasotocină, Lutropin releasing hormone	Melatonină 5-hidroxitriptamină
Hipotalamic parvocelular	Releasing factors, Release inhibitory factors	Dopamină Norepinefrină 5-hidroxitriptamină
Hipotalamic magnocelular	Argininvasopresină, Argininvasotocină	
Pituitar pars distalis	FSH, LH, TSH STH, PRL, ACTH MSH, β-LPH β-Endorfină Gastrină, Calcitonină	Dopamină Norepinefrină 5-hidroxitriptamină Histamină (Tiramină)
Pituitar pars intermedia	ACTH, MSH β-LPH β-Endorfină, Calcitonină	

TABELUL XXIV

DIVIZIUNEA PERIFERICĂ A SISTEMULUI NEUROENDOCRIN DIFUZ
(REPRODUSĂ DUPĂ PEARSE A.G.E. ŞI TAKOR TAKOR T., 1979)

Tip celular		Peptide produse	Amine produse
Pancreas	B, A	Insulină, glucagon	5-hidroxitriptamină
	$D, D_2(F)$	Somatostatină, PP	Dopamină
Stomac	G	Gastrină, Encefaline, ACTH	—
	AL	Glucagon	
	EC_1	Substanţă P	5-hidroxitriptamină
	ECL	—	Histamină
	D	Somatostatină	—
Intestin	EC_1	Substanţă P	5-hidroxitriptamină Melatonină
	$EC_2(M)$	Motilina	—
	L, S	Glicentină, Secretină	
	$L, D_1(P)$	CCK (Bombesină)	—
	D, K	Somatostatină, GIP	—
	N	Neurotensină	—
	H	VIP	—
Plămîn	K (Feyrter)	Bombesină	—
Paratiroide	Cel. principale	Paratirină	—
Adrenomedulare	E, NE	—	Epinefrină, norepinefrină
Simpatic	Ganglion	VIP	Norepinefrină
	SIF	—	Dopamină, norepinefrină
Corpuscul carotidian	Tip I	—	Dopamină, norepinefrină
Melanoblast/cit		—	Promelanină
Tiroidă/ultimobrahial	C	Calcitonină, somatostatină	5-hidroxitriptamină
Tractul urogenital	EC	—	—
	U	—	—

Celulele sistemului neuroendocrin difuz detectează anumite perturbări survenite în mediul înconjurător şi răspund prin descărcarea unor mesageri chimici, care influenţează, la rîndul lor, funcţia unor celule ce efectuează o anumită activitate. De aceea, s-a propus ca celulele sistemului neuroendocrin difuz să fie denumite celule reglatoare, iar produşii lor de secreţie mesageri chimici reglatori sau reguline (Grossman), eupeptide (Wingate) sau simplu peptide (Buchanan). Sistemul neuroendocrin difuz constituie cea de a treia diviziune a sistemului nervos central, care, amplifică, inhibează sau modulează acţiunile unor structuri-ţintă, sistemul gastro-entero-pancreatic reprezentînd cel mai larg sistem endocrin al organismului.

Mesagerii chimici eliberaţi de către celulele sistemului neuroendocrin difuz pot influenţa celulele ţintă în 3 moduri (59):

— sînt descărcate în torentul circulator şi modifică activitatea unor celule ţintă situate la distanţă de celula secretoare (acţiune endocrină);

— difuzează local prin spaţiile interstiţiale, pentru a ajunge să influenţeze grupuri de celule învecinate (acţiune paracrină);

— străbat o joncţiune sinaptică pentru a activa sau a inhiba celula postsinaptică (acţiune neurocrină) (tabelul XXV).

Mecanismul prin care se realizează influenţele mesagerilor chimici reglatori asupra celulelor ţintă depinde de factorii care influenţează secreţia, mobilitatea, recunoaşterea şi inactivarea peptidelor-mesager. De multe ori mesagerul este transmis printr-un lanţ de celule reglatoare înainte de a ajunge la celulele

TABELUL XXV

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE HORMONILOR GASTRO-ENTERO-PANCREATICI (REPRODUS DUPĂ BUCHANAN K. D. 1979)

Peptid	Endocrin	Hemocrin	Neurocrin	Neuro-endocrin	Paracrin
Insulină	+	+	—	—	?
Secretină	+	+	—	—	?
Glucagon	+	+	—	—	?
GLI	—	+	—	—	?
VIP	?	?	+	+	?
GIP	+	+	—	—	?
CCK	?	?	+	—	?
Gastrine	+	+	+	?	?
Motilină	?	+	—	—	?
Somatostatină	?	?	+	?	?
Substanţă P	?	?	+	+	?
Polipeptidul pancreatic	?	+	—	—	?
Bombesină	?	+	+	?	?
Chimodenin.ă	?	?	?	?	?
Encefalină	?	?	+	?	?
Neurotensină	?	+	+	?	?
Pancreoton	?	?	?	?	?
TRH	?	?	?	?	?
ACTH	?	?	?	?	?
Prolactină	?	?	?	?	?

țintă, lanțul putînd cuprinde celule care au un singur mod de descărcare, sau un complex de elemente neuro-endocrino-paracrine.

Celulele sistemului neuroendocrin difuz secretă 35 peptide, din care 17 se găsesc în celulele și prelungirile diviziunilor somatică și vegetativă ale sistemului nervos central și în celulele endocrine nonneuronale ale diviziunilor centrală și periferică ale sistemului APUD (38). Din peptidele identificate în tractul digestiv și pancreas, 12 au secvențele aminoacidice cunoscute, 4 au secvențele doar parțial elucidate și 4 sînt recunoscute doar pe baza imunoreactivității cu anticorpi față de substanțe izolate și secvențializate din alte surse (tabelul XXI).

Cercetări recente au demonstrat similitudini structurale între anumite peptide active. Astfel gastrina și CCK au comun pentapeptidul C-terminal, iar secretina, VIP, GIP și glucagonul aliniate de la terminația NH_2 au reziduuri aminoacidice identice în perechea de peptide din poziția 25 și în 3 peptide din poziții 13. Similitudini structurale cu membrii acestui grup au și bombesina și chimodenina. Secvența comună a peptidelor familiei gastrinei și a familiei secretinei se datorează probabil evoluției peptidelor înrudite dintr-un precursor comun, prin procese de duplicare genică și divergență, dovadă fiind prezența în aceeași celulă a imunoreactivității pentru glucagon și gastrină la protocordate și mreană (23).

Dintre peptidele secretate de celulele sistemului gastro-entero-pancreatic, în afara insulinei și a glucagonului, numai 4 pot fi calificate drept hormoni, deoarece îndeplinesc criteriile de definire a unui hormon și anume să fie eliberat în sînge în anumite condiții fiziologice și să provoace anumite efecte, care să poată fi reproduse prin perfuzia substanței exogene în cantități similare cu cele descărcate endogen. Aceste 4 peptide sînt: gastrinele, peptidul gastric inhibitor (GIP), secretina și colecistokinina (CCK-PZ) care eliberate în sînge produc efecte specifice reproduse prin perfuzia lor exogenă, gastrina stimulînd secreția acidă a stomacului, GIP mărind eliberarea de insulină indusă de glucoză, secretina declanșînd secreția pancreatică de bicarbonat și CCK-PZ activînd secreția enzimatică a pancreasului exocrin și contractînd colecistul. Polipeptidul pancreatic și imunoreactivitatea glucagon-like prezintă de asemenea creșteri apreciabile postprandiale, primul atingînd niveluri suficient de ridicate ca să inhibeze secreția pancreatică enzimatică la fel ca perfuzia peptidului exogen. Motilina prezintă variații ciclice ale concentrației plasmatice în timpul inaniției, nivelul maxim fiind sincron cu începutul frontului de activitate al complexului mioelectric migrator interdigestiv. Deoarece aceste cicluri sînt reproductibile prin perfuzia de motilină exogenă, se acceptă că ele sînt reglate prin eliberarea de motilină sub influența unor factori încă necunoscuți. Peptidul intestinal vasoactiv (VIP) nu se descarcă cu ocazia alimentării și nici nu se cunosc factorii fiziologici care controlează eliberarea sa.

Celelalte peptide identificate în diviziunea intestinală a celulelor APUD nu se știe dacă se descarcă postprandial sau sub influența altor factori fiziologici, deoarece metodele radioimunologice actuale nu sînt suficient de sensibile și de specifice. Colecistokinina, care continuă să se descarce și după denervare, este clar că deține un rol fiziologic stimulînd postprandial secreția enzimatică a pancreasului și contracțiile colecistului. Alte peptide probabil că exer-

cită aciţuni neurale sau paracrine locale, încă extrem de greu de evidenţiat (35).

O problemă importantă este cea a selectivităţii acţiunii mesagerilor sistemului endocrin difuz. Dacă este dovedit că aceeaşi substanţă acţionează atît ca mediator chimic cît şi ca hormon circulant, nu se cunosc încă factorii care împiedică hormonul circulant să acţioneze nediscriminativ asupra tuturor ţintelor neuronale. Este posibil că transmiţătorii neuronali şi hormonali, deşi interacţionează imunologic (metodele actuale de identificare şi dozare a hormonilor respectivi fiind cele radioimunologice), să nu fie identici din punct de vedere chimic. În aceste condiţii peptidul neuronal, care ar putea activa ţintele hormonale, nu se eliberează în sînge în cantităţi suficiente ca să exercite un asemenea efect, în timp ce peptidul hormonal ar putea avea afinitate sau eficienţă redusă pentru ţintele neuronale. De exemplu CCK, al cărei octapeptid carboxilic terminal pare a fi principala formă neuronală, activează bine şi asupra ţintelor hormonale. Probabil că formele moleculare mari ale CCK cu 33 şi 39 reziduuri de aminoacizi activează numai ţintele hormonale, dar nu şi pe cele neuronale.

În continuare vor fi prezentate cîteva date asupra fiziologiei principalilor hormoni ai sistemului gastro-entero-pancreatic (Secretina şi CCK sînt descrise la capitolul „Secreţia pancreatică", iar gastrinele într-un subcapitol special în cadrul reglării secreţiei gastrice).

Substanţa P

Substanţa P, descoperită în cursul unor cercetări asupra distribuţiei acetilcolinei în intestin (von Euler şi Gaddum, 1931), este primul peptid care s-a demonstrat că există atît în creier cît şi în intestin. Substanţa P a fost localizată în creier, mai ales în substanţa neagră, hipotalamus, sistemul limbic, planşeul ventriculului IV, în aceste structuri fiind prezentă atît în pericarioni cît şi în prelungirile neuronale. În măduvă substanţa P se găseşte în pericarionii neuronilor din ganglionii spinali (împreună cu somatostatina) şi în fibrele nemielinizate din rădăcinile dorsale. În tractul digestiv substanţa P se află în rarele celule enterocromafine (împreună cu serotonina) şi în plexurile nervoase şi nervii intrinseci intestinali de la esofag la colon. Substanţa P se mai găseşte în fibrele nervoase fine din diverse zone implicate în transmiterea senzorială (piele, limbă şi vagin) (40).

Substanţa P, considerată iniţial ca un neurotransmiţător, probabil că acţionează mai degrabă ca un neuromodulator similar altor peptide prezente în nervi. Acţiunea substanţei P la nivelul sinapselor, în general bifazică, durează cîteva minute din cauza absenţei captării active sau a degradării enzimatice. Impreună cu endorfinele şi alte peptide, substanţa P deţine probabil în măduvă şi creier un rol important în modularea impulsurilor nociceptive (32). Administrată intraventricular substanţa P are efect analgezic, avînd anumite analogii cu molecula endorfinelor (a se vedea „ACTH şi Endorfinele").

La nivelul tractului digestiv substanţa P intervine în reglarea locală a funcţiei intestinale. Administrată în perfuzie la voluntari, substanţa P a produs crampe abdominale, creşterea peristaltismului intestinal, hipotensiune şi roşeaţa feţei, manifestări similare cu cele din sindromul carcinoid. Deoarece substanţa P se găseşte împreună cu se-

rotonina, care se descarcă în cantități crescute în sînge din tumorile carcinoide, se presupune că și substanța P ar avea un rol important în producerea manifestărilor sindromului (42).

Neurotensina

Descoperită întîmplător în cursul operațiilor de izolare a substanței P din hipotalamus (16), neurotensina a fost localizată apoi în cortex, talamus, hipocamp, amigdală, trunchiul cerebral și măduva spinării, precum și în adenohipofiză. În aceste formațiuni se găsește însă numai aproximativ 10% din totalul neurotensinei, în timp ce 85% este prezentă în mucoasa tractului digestiv de la esofag la colon, în special în

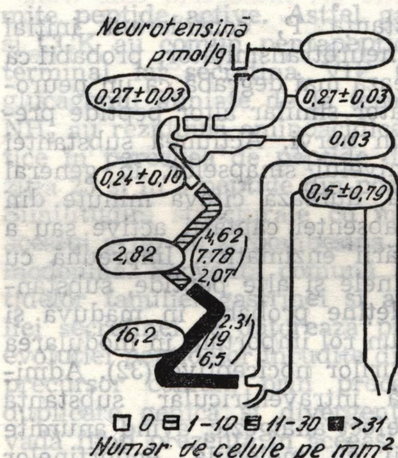


Fig. 157 — Distribuția neurotensinei în intestinul uman (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

mucoasa ileală, în celulele NT (figura 157). De aceea neurotensina este considerată în primul rînd un hormon intestinal (16), (17).

Neurotensina este un peptid mic alcătuit din 13 aminoacizi, prezentînd diferențe structurale la diversele specii de mamifere. Un peptid cu o secvență activă aproape similară și cu proprietăți fiziologice similare a fost izolat din extractele de piele de amfibieni (Xenopsina).

În plasmă neurotensina se găsește în cantități foarte mici și este distrusă rapid de către enzimele proteolitice plasmatice, de aceea determinările radioimunologice ale substanței sînt dificile. Pe baza imunoreactivității se admite că în plasmă neurotensina ar exista sub două forme: un precursor cu moleculă mare și cu semiviață circulantă relativ lungă, a cărui concentrație nu se modifică consecutiv stimulilor și forma activă mică. La om neurotensina se descarcă în circulație postprandial în cantități care depind direct de tipul prînzului, după micul dejun creșterea este de 10 pmol/l, iar după un prînz bogat de 50 pmol/l. Vagotomia nu influențează descărcările postprandiale de neurotensină.

Neurotensina este considerată pe baza proprietăților sale fiziologice o kinină, deoarece exercită puternice acțiuni hipotensive și contracția musculaturii netede. Injectată i.v. în doze mari provoacă hipotensiune severă, cu cianoză și descărcare de hormoni adenohipofizari (ACTH, FSH, LH). Neurotensina produce de asemenea descărcări de glucagon, care explică efectul său hiperglicemic. Administrată intracisternal, neurotensina scade temperatura la șoareci și șobolani și accentuează inhibiția barbiturică. La nivelul sistemului nervos central neurotensina se leagă cu mare afinitate de membranele celulelor nervoase, demonstrînd prezența unor receptori specifici neurotensinici. La nivelul tractului digestiv, neurotensina inhibează secreția gastrică acidă stimulată de pentagastrină, precum și activitatea motorie gastro-intestinală

(42). Deoarece neurotensina se leagă în mod specific de mastocite și multe din acțiunile ei (hipotensiunea, hiperglicemia, creșterea permeabilității vasculare, contracția musculaturii netede, eliberarea de prolactină din adenohipofiză) sînt produse și de histamină și sînt antagonizate de blocanții histaminici H_1, se presupune că în anumite efecte ale neurotensinei este cuprinsă și o etapă histaminică (34).

Polipeptidul intestinal vasoactiv

Polipeptidul intestinal vasoactiv (*Vasoactive Intestinal Polypeptide* — VIP), care există sub mai multe forme imunoreactive, are asemănări parțiale cu bombesina, iar structural și biologic este legat de glucagon, secretină și GIP. Prezent în creier (cortexul cerebral, hipotalamus, amigdală, corpul striat, hipofiză, plexuri coroide, nervii cerebrovasculari) în nervii autonomi (vag, ganglioni simpatici) și în plexurile nervoase ale esofagului, intestinului (fig. 158), colecistului, pancreasului și tractului genitourinar, VIP se mai găsește și în celulele endocrine ale stomacului și în extractele de plămîn și placentă (42). Imunocitochimia localizează VIP în special în fibrele fine eferente conținînd granule neurosecretoare, care analizate ultrastructural corespund granulelor peptidergice nonadrenergice, noncolinergice (40).

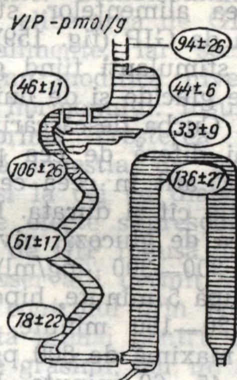


Fig. 158 — Distribuția VIP în intestinul uman (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

VIP, inițial extras din intestinul de porc, este un peptid foarte bazic, constînd din 28 aminoacizi, prezentînd asemănări mari ale secvenței cu glucagonul, GIP și secretina (44).

Rolul fiziologic al VIP la nivelul sistemului nervos central nu este suficient cunoscut, dar există unele dovezi că este implicat în sincronizarea activității corticale (produce efectul de trezire asupra EEG de somn), (44) în controlul fluxului sanguin cerebral și în reglarea funcțiilor hipotalamohipofizare și eliberarea hormonilor pituitari (prolactină). La nivelul tractului digestiv, o parte din funcțiile VIP, printre care relaxarea musculaturii netede, vasodilatația locală și secreția pancreatică bicarbonatată, nu sînt mediate pe calea nervilor colinergici sau adrenergici, ci prin fibrele nervoase VIP-ergice. VIP îndeplinește deci condițiile pentru a fi încadrat printre substanțele neurotransmițătoare.

În timpul mesei stomacul se relaxează, în vederea măririi capacității sale de receptor al alimentelor, relaxarea receptoare a stomacului fiind mediată prin reflexe vago-vagale declanșate de la nivelul esofagului și faringelui. Legătura eferentă a acestor reflexe cu stomacul nu este mediată nici pe cale colinergică și nici pe cale adrenergică, evocînd transmiterea lor pe cale VIP-ergică. Incriminarea acestui mecanism în relaxarea receptivă a stomacului se bazează pe faptul că în stratul muscular au fost găsiți

neuroni VIP-ergici. În timpul digestiei se produce o hiperemie intestinală, mediată printr-un act reflex local intramural, noncolinergic și nonadrenergic. Cunoscînd inervația VIP-ergică a vaselor sanguine, precum și efectul vasodilatator al hormonului asupra tractului gastro-intestinal, s-a emis ipoteza că arcul reflex amintit, ar fi alcătuit din fibre nervoase VIP-ergice. Stimularea mecanică a unui segment intestinal *in vivo* declanșază creșterea eliberării de VIP, însoțită de vasodilatație intestinală.

Stimularea nervilor pelvini produce la nivelul colonului secreție de mucus, creșterea motilității și vasodilatație. Vasodilatația ca și răspunsul hiperemic în timpul defecării par controlate de asemenea de neuroni VIP-ergici.

S-a mai demonstrat rolul VIP în stimularea secreției hidrobicarbonatate a pancreasului exocrin, precum și în stimularea secreției de insulină și mai ales de glucagon. S-a sugerat că, împreună cu somatostatina, VIP ar constitui un sistem intrainsular pentru reglarea secreției celor 2 hormoni principali ai pancreasului (29). Acțiunile VIP probabil că sînt mediate via cAMP, deoarece s-a demonstrat creșterea nivelului acestui mediator secund în cîteva sisteme (40).

Peptidul gastric inhibitor
(Gastric Inhibitory Peptide — GIP)

Existența acestui hormon a fost întrevăzută de către Brown și Pederson în anul 1970 (13), cînd au demonstrat acțiunea inhibitoare a extractului de mucoasă duodeno-jejunală porcină asupra activității motorii și secretorii a stomacului de cîine. După un an hormonul este identificat sub forma unui polipeptid cu lanț unic, alcătuit din 43 aminoacizi și cu greutate moleculară 5 105 (8). Acest hormon aparține familiei polipeptidelor glucagonice. La om GIP a fost localizat în celulele K, predominante în mucoasa duodenală și mai rare în cea jejunală (45), în granule rotunde sau ușor ovoide, cu diametrul de aproximativ 300 nm, constituite dintr-un nucleu electronodens înconjurat de o matrice mai puțin densă. Prin extracție din intestinul proaspăt de om, s-a constatat că duodenul conține 105±±23 ng/g greutate umedă, jejunul proximal 103±30 ng/g și ileonul 21±9 ng/g. Prin filtrarea în gel a serului uman se descriu cel puțin două forme moleculare de GIP, una cu greutate moleculară 5 000 și alta cu greutate moleculară 7 500—8 000 daltoni (7), probabil precursor al primei forme. În extractele duodenale au fost identificate aceleași forme moleculare ale GIP.

Ingerarea alimentelor stimulează eliberarea de GIP (fig. 159) cei mai puternici stimulanți fiind grăsimile, urmate de glucide și de unii aminoacizi (11). Curba descărcării de GIP la grăsimi diferă de cea provocată de glucoză, atît în ceea ce privește concentrația cît și durata. După administrarea de glucoză, nivelul GIP (la om 200—300 pg/ml) crește prompt după 5 minute, hipersecreția durează 120—180 minute, iar concentrația maximă de 800 pg/ml este atinsă la 45—60 minute. După ingerare de grăsimi creșterea GIP este evidentă numai după 15 minute, dar durează mai mult (3—4 ore), iar concentrația maximă este mai tardivă decît după glucoză și atinge valori de 800—1 000 pg/ml. Aceste diferențe se pot datora modalităților diferite de evacuare gastrică și de absorbție a diverselor alimente. Răspunsul GIP la administrarea orală

de grăsimi sau de glucoză este dependent de doză. Instilarea unor aminoacizi în duoden declanșează eliberarea de GIP în cantități mai reduse decît după grăsimi și glucoză, la 15 minute după infuzia de aminoacizi în duoden este atins nivelul maxim de aproximativ 500 pg/ml. Absența din acest amestec a fenilalaninei, prolinei, triptofanului, valinei și metioninei, aminoacizi reputați ca stimulatori ai descărcării de CCK, nu modifică eliberarea de GIP, demonstrînd că procesul eliberării de GIP este independent de cel al CCK. În afara alimentelor, mai dețin un rol în stimularea descărcării de GIP, infuzia duodenală de acid și bombesina. Glucagonul în doze suprafiziologice inhibează atît nivelul bazal al GIP, cît și pe cel stimulat de alimente. Somatostatina inhibează eliberarea de GIP stimulată de alimente, iar secretina și gastrina nu modifică nivelul plasmatic al hormonului. Insulina exogenă deprimă creșterea nivelului GIP după ingestia de grăsimi la normali și la cei cu diabet juvenil și nu are efecte supresoare asupra eliberării de GIP indusă de glucoză. Aceste observații permit să se conchidă că controlul prin *feedback* al GIP există numai pentru eliberarea indusă de grăsimi, dar nu și pentru cea provocată de glucoză. Eliberarea hormonului se mai găsește sub control vagal, secreția de GIP indusă de glucoză fiind diminuată prin pretratament cu atropină. În schimb, sistemul adrenergic pare să exercite efecte inhibitoare asupra secreției de GIP.

Peptidului gastric inhibitor i se atribuie ca acțiune esențială inhibarea secreției acide a stomacului. Într-adevăr, injectarea i.v. de GIP în doze care depășesc nivelul fiziologic, inhibează secreția gastrică stimulată de pentagastrină pe micul stomac de cîine, dar este puțin efi-

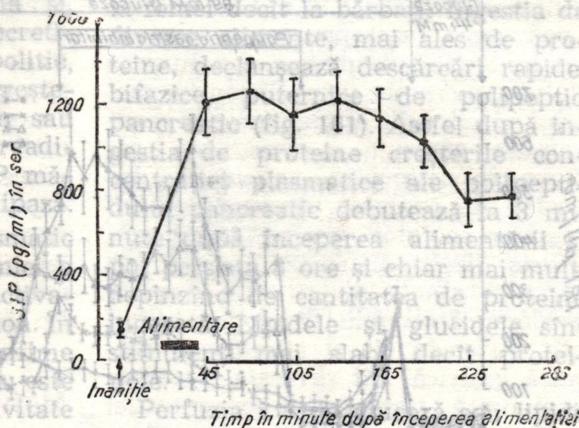


Fig. 159 — Creșterea concentrației GIP după ingestia unui prînz standard (reprodusă după Brown J. C. și Ott S. C., 1979).

cient în inhibarea secreției acide stimulată de insulină sau gastrină. În doze mari GIP este de asemenea capabil să blocheze secreția de pepsină. Urecolina abolește efectul inhibitor al GIP asupra secreției stomacului Heidenhain stimulată de pentagastrină, constatare care sugerează că în stomacul intact inervația vagală contracarează acțiunea inhibitoare a hormonului. S-a demonstrat că inhibarea secreției gastrice de către GIP este exercitată prin eliberarea unei substanțe inhibitoare (somatostatina), care se află sub control vagal. Infuzia intrajejunală de grăsimi, eliberează simultan GIP, VIP și enteroglucagon și inhibează răspunsul stomacului la gastrină (19). S-a arătat că GIP, în doză de 1 pg/Kg/oră, suprimă de asemenea activitatea motorie a regiunii antrale a stomacului, stimulată de penta-

gastrină sau de perfuzarea de acetilcolină. Secrețiile pancreatice și biliare nu sînt influențate de către GIP.

Acțiune insulinotropă exercită în anumite condiții toți hormonii digestivi. Administrarea de GIP, concomitent cu infuzia de glucoză, determină creșterea nivelului insulinei serice, (fig. 160), însoțită de ameliorarea semnificativă a toleranței la glucoză, în timp ce administrarea de GIP în ser fiziologic, fără administrare concomitentă de glucoză, nu exercită nici un afect asupra concentrației insulinei serice. Efectele insulinotrope ale GIP, considerate drept cele mai importante la om și justificînd denumirea de polipeptidul insulinotrop glucozodependent, (12) depind de concentrația glucozei în sînge; cînd glicemia este sub 100 mg/100 ml, GIP nu stimulează eliberarea insulinei. Nivelul critic al glucozei serice, deasupra căreia GIP își exercită acțiunea insulinotropă, este de 5,5 mM/l la șobolan și de 25 mg/dl peste glicemia bazală la om. Atît la șobolan cît și la om, acțiunea insulinotropă a GIP se exercită asupra fazei inițiale de descărcare a insulinei, dar și asupra fazei prelungite de descărcare, care se menține crescută cît timp rămîne ridicată concentrația sanguină a GIP.

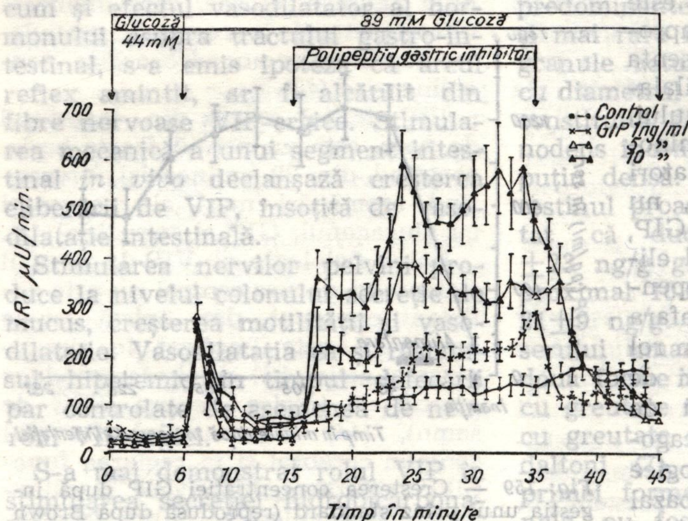


Fig. 160 — Răspunsurile insulinice la perfuzia de GIP în concentrații de 1,0, 5,0 și 10 ng/ml în prezența a 8,9 mmol de glucoză/l (reprodusă după Brown J. C. și Otte S. C., 1979).

Numeroși autori au demonstrat că GIP are acțiune glucagonotropă, antagonizată de nivelul crescut al glicemiei. Pe pancreasul de șobolan izolat și perfuzat s-a arătat că răspunsul glucagonic la GIP, în prezența a 4,4 mmol/l de glucoză, este bifazic. Acțiunea glucagonotropă a GIP nu a fost încă demonstrată la om. Pe ficatul izolat, GIP crește concentrația glucozei în venele suprahepatice deasupra nivelului din vena portă, sugerînd că hormonul exercită un efect glucagon-like asupra ficatului, răspunzător de creșterea debitului glucozei hepatice (27).

S-a atribuit GIP-ului de asemenea o acțiune somatostatinotropă, infuzarea a 5 ng/ml de GIP pe stomacul izolat și perfuzat, determinînd creșterea imunoreactivității somatostatin-like în lichidul de perfuzie efluent de 5 ori față de concentrația

perfuzatului inițial. Eliberarea somatostatinei poate fi blocată de către acetilcolină sau de către stimularea vagală.

Efectele metabolice ale GIP pot fi explicate prin acțiunea lipolitică a glucagonului, acționînd ca un antagonist competitiv al acestuia și, într-o măsură mai mică, al secretinei. Pe lîngă efectul antilipolitic, GIP blochează de asemenea creșterea cAMP indusă de glucagon sau de secretină. Pe culturile de preadipocite s-a demonstrat că GIP mărește producția de lipoproteinlipază.

Observația că nivelul plasmatic al GIP este mai mare la uremici a sugerat rolul rinichilor în inactivarea și eliminarea acestui hormon. În urină se regăsesc cantități infime de GIP, demonstrînd că acesta este catabolizat aproape în exclusivitate la nivelul rinichiului.

Polipeptidul pancreatic

Polipeptidul pancreatic uman, constituit din 36 reziduuri de aminoacizi, avînd greutate moleculară de aproximativ 4 200, diferă de hormonii similari bovini, ovini și porcini doar prin 1—4 aminoacizi, în schimb, diferă de cel aviar prin 16 aminoacizi (26). Hormonul se găsește în celulele PP situate la periferia insulelor Langerhans, dar și diseminate în parenchimul exopancreatic. La fătul uman unii autori au descris numeroase celule PP în antru și duoden, dar mai ales în jejun, în timp ce la adult aceste celule se găsesc numai în pancreas.

Conținutul pancreatic în polipeptid pancreatic este variabil între 80 și 700 pmol/g greutate uscată, iar după pancreatectomie totală nivelul plasmatic al polipeptidului devine nedozabil, dovadă că pancreasul este sursa majoră, sau chiar unică, a producerii lui. Nivelul bazal al polipeptidului pancreatic depinde liniar de vîrstă, crescînd cu aproximativ 7,1 pmol/ml pe decadă (3), ca urmare a hiperplaziei celulelor care produc hormonul; de asemenea nivelul bazal mediu este mai scăzut la femei decît la bărbați. Ingestia de diverse alimente, mai ales de proteine, declanșează descărcări rapide, bifazice, puternice de polipeptid pancreatic (fig. 161). Astfel după ingestia de proteine creșterile concentrației plasmatice ale polipeptidului pancreatic debutează la 3 minute după începerea alimentării și pot persista 8 ore și chiar mai mult, depinzînd de cantitatea de proteine ingerată. Lipidele și glucidele sînt stimulenți mai slabi decît proteinele.

Perfuzia i.v. de glucoză sau lipide nu provoacă descărcări de polipeptid pancreatic, iar perfuzia de aminoacizi produce doar creșteri mi-

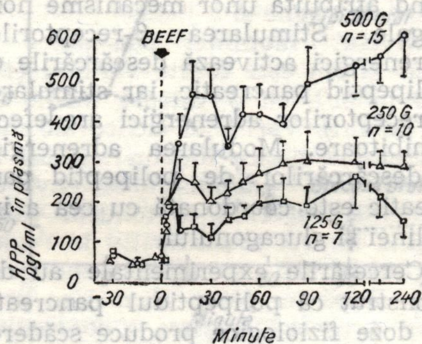


Fig. 161 — Efectul ingestiei unei fripturi asupra concentrației plasmatice a polipeptidului pancreatic uman (reprodusă după Floyd J. C., 1979).

nime. Aceste cercetări dovedesc că tractul digestiv deține un rol important în medierea efectului digestiei de alimente asupra descărcării de polipeptid pancreatic. Vagotomia tronculară este urmată de scăderea

nivelului polipeptidului pancreatic la 40% la 15 minute și la 65% la 30 minute comparativ cu martorii, dovadă că parte din stimulul pentru descărcarea polipeptidului indusă prin ingestia de alimente este mediată de stimularea vagală. Vagul este important în special pentru producerea fazei precoce a creșterii concentrației plasmatice a polipeptidului pancreatic (50). Distensia gastrică și stimulii alimentari activează ramura aferentă a descărcării reflexe de polipeptid pancreatic, ingestia de proteine determinînd un răspuns secretor precoce mult mai intens decît distensia gastrică de către substanțe nenutritive, dar este evident că stimulii fiziologici includ atît distensia cît și stimularea chimică gastrică. Cît privește creșterea prelungită tardivă a concentrației polipeptidului pancreatic, dependența de integritatea vagală este mai puțin necesară, unii autori chiar o neagă, descărcarea polipeptidului fiind atribuită unor mecanisme nonvagale. Stimularea β-receptorilor adrenergici activează descărcările de polipeptid pancreatic, iar stimularea α-receptorilor adrenergici are efecte inhibitoare. Modularea adrenergică a descărcărilor de polipeptid pancreatic este coordonată cu cea a insulinei și glucagonului.

Cercetările experimentale au demonstrat că polipeptidul pancreatic în doze fiziologice produce scăderea secreției bazale și stimulate de suc pancreatic și a debitului de enzime și bicarbonat, precum și creșterea motilității intestinale. Administrat la om în doze de 150—400 pmol/l, similare cu cele care se descarcă postprandial, polipeptidul pancreatic produce aceleași efecte inhibitoare asupra secreției pancreatice (volum, conținut enzimatic și de bicarbonat), asupra eliminărilor de bilirubină și asupra nivelului plasmatic al motilinei. Din aceste date reiese că răspunsul secretor al polipeptidului pancreatic după ingestia de alimente are rolul de a modera rata și cantitatea de bilă și suc pancreatic care ajung în intestin, prin inhibarea fluxului hepatic de bilă și a producerii de suc pancreatic. Scăderea concentrației motilinei probabil că explică relaxarea colecistului și creșterea capacității de stocare a bilei, observate de asemenea după administrarea polipeptidului pancreatic (26).

Motilina

Izolată din extractul de mucoasă jejunală de cîine, motilina este un polipeptid liniar, alcătuit din reziduurile a 22 aminoacizi, avînd greutate moleculară 2 700 (7). Spre deosebire de ceilalți hormoni digestivi, motilina nu se aseamănă din punct de vedere al structurii moleculare, nici cu familia secretinei și nici cu familia gastrinei (fig. 162).

Motilina umană nu a fost încă purificată, dar pe baza caracteristicilor imunologice apare chiar identică, cu cea de porc, fiind net diferită de cea de cîine și mai ales de cea a rozătoarelor. S-a decelat imunologic prezența unei motiline cu greutate moleculară mai mare, care nu a fost încă purificată și nu se știe dacă este biologic activă. Este probabil că acest material reprezintă promotilina, din care este ulterior eliberată molecula activă.

Phe-Val-Pro-Ile Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Met-Glu-Glu-Lys-Glu-Arg-Asp-Lys-Gly-Gln

Fig. 162 — Structura motilinei.

La om, maimuță, cîine și porc prin metode imunocitochimice s-a demonstrat că celulele care elaborează motilina, majoritatea de tip enterocromafin, sînt aglomerate la nivelul mucoasei duodenului și seg-

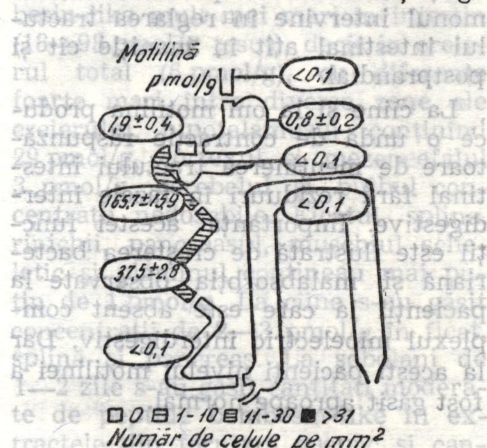


Fig. 163 — Distribuția motilinei în intestinul uman (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

mentelor superioare ale jejunului (37) (fig. 163). Mai recent, celule cu motilină au fost descoperite și la nivelul mucoasei gastrice (18) și în submucoasa și tunica musculară a esofagului, stomacului, jejunoileonului, colonului și veziculei biliare. De asemenea imunoreactivitate motilin-like a fost evidențiată în extractul de culturi de țesuturi (58). Neuroni cu motilină au fost descoperiți în sistemul nervos central, inclusiv la nivelul hipofizei, hipotalamusului, cerebelului, cortexului și corpului pineal (18).

Un prînz bogat în lipide produce descărcare de motilină, (fig. 164), iar ingestia de glucoză are efecte inverse, de aceea prînzurile complexe au un efect mai redus. Administrarea glucozei i.v. este urmată de inhibarea descărcării de motilină la fel ca după încărcarea orală, iar administrarea i.v. de lipide produce creșterea motilinei, aceste date sugerînd că variațiile concentrației sanguine a unor substanțe nutritive ar putea, prin influențarea activității celulelor care secretă motilină, să regleze activitatea motorie și absorbția la nivelul tractului gastro-intestinal.

Motilina stimulează secreția gastrică de pepsină și secreția hidrobicarbonatată și proteică a parcreasului și inhibează secreția pancreatică stimulată de secretină (10). Musculatura gastro-duodenală este deosebit de sensibilă la acțiunea motilinei, care declanșează contracții tonice, efectul stimulator al motilinei fiind de 50 de ori mai puternic decît

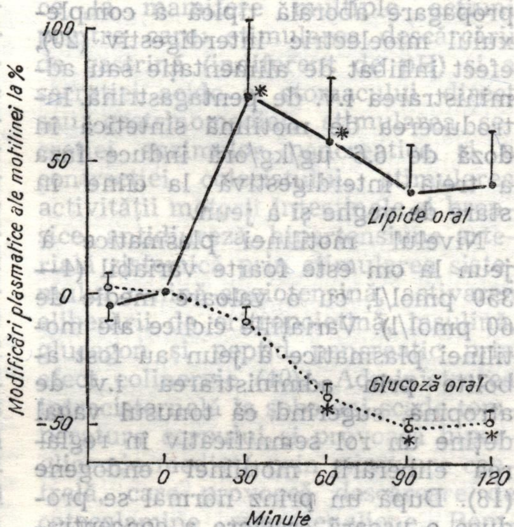


Fig. 164 — Modificările concentrației plasmatice a motilinei după ingestia a 120 ml cremă (linia întreagă) și după 250 ml glucoză 20% (linia punctată) (reprodusă după Bloom S. R. și Polak Julia, 1979).

cel al acetilcolinei. Cele mai sensibile țesuturi la motilină sînt antrul gastric, duodenul și colonul, în timp ce alți mușchi netezi (uter, căi biliare) sînt neresponsivi. Acțiunea musculară a motilinei nu este me-

diată pe cale nervoasă, întrucît blocarea ganglionilor cu hexametoniu, blocarea conducerii axonale cu tetrodotoxină sau acțiunea antimuscarinică a atropinei nu împiedică acțiunea motilinei. Motilina declanșează contracțiile prin stimularea receptorilor din interiorul sau de pe suprafața celulelor musculare, probabil, intervenind direct în inițierea transportului de Ca^{2+} în celulele musculare. Alți autori au arătat însă că atropina poate reduce sensibilitatea tunicii musculare gastro-intestinale la motilină, sugerînd că alte influențe, ca de exemplu inervația colinergică, pot modifica efectul motilinei.

S-a arătat că motilina produce o propagare aborală tipică a complexului mioelectric interdigestiv (20), efect inhibat de alimentație sau administrarea i.v. de pentagastrină. Introducerea de motilină sintetică în doză de 6,6 µg/kg/oră induce faza a treia interdigestivă la cîine în stare de veghe și à jeun.

Nivelul motilinei plasmatice à jeun la om este foarte variabil (4—350 pmol/l, cu o valoare medie de 60 pmol/l). Variațiile ciclice ale motilinei plasmatice à jeun au fost abolite prin administrarea i.v. de atropină, sugerînd că tonusul vagal deține un rol semnificativ în reglarea eliberării motilinei endogene (18). După un prînz normal se produce o ușoară creștere a concentrației motilinei, care ajunge la nivelul maxim după aproximativ 30 minute și apoi revine la nivelul bazal. Creșterea acesteia coincide cu faza a treia interdigestivă a complexului mioelectric (18). De asemenea, nivelul crescut al motilinei plasmatice corespunde activității contractile a stomacului și intestinului subțire. Observațiile de mai sus conferă motilinei rolul de hormon reglator al activității motorii intestinale și gastrice în faza interdigestivă. Nivelul plasmatic al motilinei este mult mai ridicat decît al celorlalți hormoni intestinali, dar este și cel mai variabil și de aceea este probabil că hormonul intervine în reglarea tractului intestinal atît în inaniție cît și postprandial.

La cîine și la om motilina produce o undă de contracție răspunzătoare de menținerea tractului intestinal fără reziduuri în fazele interdigestive. Importanța acestei funcții este ilustrată de creșterea bacteriană și malabsorbția observate la pacienții la care este absent complexul mioelectric interdigestiv. Dar la acești pacienți nivelul motilinei a fost găsit aproape normal.

Bombesina

Bombesina este un tetradecapeptid izolat din pielea broaștei Bombina bombina. Peptide cu structură asemănătoare bombesinei au fost izolate și din pielea altor amfibieni și anume alitesina, un tetradecapeptid, de la Alytes obstetricans, litorina, un octapeptid, de la Litoria aurea și alții din pielea diverselor specii de Rana (54).

În afara bombesinei și a substanțelor înrudite cu ea, din pielea de amfibian s-au obținut o serie de peptide biologic active, multe din ele (ceruleina, fisalemina etc.) avînd asemănări cu hormoni prezenți în nervii și celulele endocrine ale mamiferelor (CCK, substanța P etc.). De aceea s-a presupus că substanțe bombesin-like se găsesc și la mamifere. Recent s-au publicat o serie de cercetări asupra prezenței imunoreactivității bombesin-like în extractele de intestin și creier de la

mamifere și în plămînul de făt uman.

Cercetări efectuate cu extracte din diverse organe de șobolan în soluții de acid acetic-acetonă au decelat prezența imunoreactivității bombesin-like mult mai mari în intestin (18—98 pmol/g țesut), decît în creierul total (6 pmol/g), cu diferențe foarte mari între diverse zone ale creierului, hipotalamusul conținînd 29 pmol/g, cortexul și mezencefalul 3 pmol/g, cerebelul și bulbul concentrații nedozabile. Ficatul, splina, rinichii, pancreasul, mușchiul scheletic și plămînul conțineau mai puțin de 1 pmol/g. La cîine s-au găsit concentrații de 2—3 pmol/g în ficat, splină și pancreas. La șobolani de 1—2 zile s-au găsit cantități moderate de peptide bombesin-like în extractele din fornixul gastric și cantități nedozabile în alte regiuni ale tractului gastro-intestinal și în creier, iar după 8—16 zile de viață concentrațiile în antrul gastric, intestinul subțire și gros erau apropiate de cele ale adultului, în timp ce concentrațiile în creier au crescut mai lent, atingîndu-le pe cele de la adulți doar după 26 de zile (54).

Material bombesin-like la mamifere se găsește predominant în extractele de strat muscular din stomac și intestin subțire, în partea distală a intestinului subțire stratul muscular conținînd cantități de 7 ori mai mari decît mucoasa. Celulele endocrine se găsesc însă numai în mucoasă, de aceea o mare parte din imunoreactivitatea bombesin-like este localizată în alte structuri și în special în fibrele nervoase din plexul Auerbach (54).

Fracționarea extractelor de țesuturi prin filtrare în gel sau prin cromatografie a arătat că materialul bombesin-like este constituit din două fracțiuni. Prin purificări ulterioare s-a obținut un preparat care perfuzat la șobolani în cantități de 2,5—10 pmoli a produs o creștere semnificativă a concentrației gastrinei serice — una dintre cele mai tipice acțiuni ale bombesinei. La oameni după un prînz bogat în proteine s-a putut demonstra creșterea concentrației plasmatice a bombesinei. Deoarece cantități foarte mici de peptide bombesin-like (25 pmoli/l) pot stimula descărcarea de gastrină, este de presupus că aceste peptide nu intervin în controlul hormonal al descărcării de gastrină, dar nu este exclusă participarea printr-un mecanism paracrin sau ca neuromediator.

Perfuzia i.v. a bombesinei produce la mamifere multiple acțiuni printre care: stimularea descărcării de gastrină (indiferent de pH) și a secreției acide a stomacului direct sau gastrinomediat, stimularea secreției enzimelor pancreatice și a contracției colecistului, stimularea activității motorii intestinale și bronșice, antidiureză, hipertensiune arterială sistemică prin stimularea sistemului renină-angiotensină, activarea eliberării de eritropoietină, insulină, glucagon și peptid pancreatic prin efect colinergic (40). Administrarea intracisternală la șobolani scade temperatura corpului și provoacă hiperglicemie mediată prin stimulare centrală, care provoacă descărcare de catecolamine suprarenaliene. Bombesina intervine de asemenea în descărcarea de hormon de creștere și prolactină din adenohipofiză și exercită un efect analgezic similar celui al endorfinelor (42).

Bombesina stimulează de asemenea secreția de CCK, în schimb, inhibează secreția de VIP. Infuzia de bombesină la om inhibează activitatea întregului tract gastro-intestinal, cu excepția antrului și a regiunii

ileocecale care se contractă. Efectul este probabil indirect, deoarece *in vitro* bombesina contractă mușchiul neted intestinal (31).

Somatostatina

Somatostatina, extrasă inițial din hipotalamus, se știa că inhibează eliberarea hormonului de creștere de la nivelul adenohipofizei. Principiul activ s-a demonstrat că este un tetradecapeptid ciclic, avînd secvența de aminoacizi 10—13 comună cu secretina și glucagonul, care a fost rînd pe rînd denumit factorul inhibitor al eliberării somatotrofinei, hormonul care inhibează eliberarea hormonului de creștere sau somatostatină (39).

Imunoreactivitatea de tip somatostatinic a fost găsită la nivelul hipotalamusului, în special în eminența mediană, dar și în numeroase sedii extrahipotalamice ca: aria preoptică, sistemul limbic, organul periventricular, trunchiul cerebral, cortexul cerebral, epifiză și neurohipofiză. În măduvă se găsește în substanța gelatinoasă a cornului dorsal, în ganglionii spinali și în sistemul nervos autonom visceral (ganglioni simpatici adrenergici și în nervii vagi), precum și în celulele endocrine din tractul digestiv, de la nivelul esofagului pînă la nivelul colonului și rectului. Cantități mari de somatostatină au fost detectate în antru, duoden și pancreas și cantități mai reduse în celelalte zone ale tractului gastro-intestinal (39, 40). Cele mai numeroase fibre nervoase conținătoare de somatostatină sînt prezente în plexul mienteric Auerbach, în strînsă relație cu celulele ganglionare, în plexul submucos și la baza criptelor Lieberkühn. Somatostatina neurală ar explica efectele inhibitoare ale vagului asupra secreției gastrice. De asemenea somatostatina interferează cu procesul neurotransmiterii în plexul mienteric, modulînd transmiterea colinergică, adrenergică și peptidergică.

Celula de origine a somatostatinei ar fi celula D (40), răspîndită la nivelul întregii mucoase, începînd cu regiunea fundică a stomacului și terminînd cu colonul, dar aglomerarea cea mai mare este prezentă la nivelul stomacului și duodenului. Celula D reprezintă una din cele 4 tipuri celulare principale ale insulelor Langerhans, alături de celula α, celula β și celula PP. În glandele antrale celula D este localizată în treimea inferioară a acestora, lipită de membrana bazală. În citoplasma celulei D se recunosc corpi celulari piramidali și în formă de pară. Celula D emite prelungiri citoplasmatice lungi, care se insinuează de-a lungul membranei bazale, la polul bazal al celulelor din vecinătate. Celula D este o celulă mare, cu diametrul 260—370 nm, conținînd granule secretorii slab osmiofile și un material omogen fin, înconjurat de prelungiri membranare.

Administrarea intragastrică de glucoză, grăsimi, proteine și acid clorhidric determină creșterea semnificativă a imunoreactivității somatostatinice în sîngele din venele eferente ale stomacului și pancreasului, precum și din vena cavă inferioară (39). Mecanismul eliberării somatostatinei din pancreas a fost studiat pe preparate de pancreas izolat. Aceste cercetări au demonstrat că somatostatina pancreatică este eliberată ca răspuns la acțiunea substanțelor insulinotrope de tipul glucozei, glucagonului, colecistokininei, tolbutamidei, aminoacizilor și acidului α-cetoizocaproic. Această observație sugerează corelații pozitive între

funcția secretoare a celulelor β și aceea a celulelor D. Dar există și disocieri între eliberarea insulinei și a somatostatinei, de exemplu D-gliceraldehida stimulează eliberarea insulinei, dar abolește eliberarea somatostatinei. Există probabil interacțiuni intrainsulare între celulele β și celulele D, în urma cărora somatostatina endogenă ar inhiba eliberarea insulinei, iar hiperfuncția celulelor β ar diminua eliberarea somatostatinei (47). Întrucît eliberarea somatostatinei din insulele pancreatice stimulată de glucoză ar fi inhibată de epinefrină și acetilcolină, s-a conchis că eliberarea somatostatinei este controlată pe cale vagală și adrenergică (46).

Pe ficatul de șobolan perfuzat s-a demonstrat că eliberarea de glucoză indusă de glucagon este inhibată de perfuzia simultană de somatostatină, fără inhibiția concomitentă a efluxului de cAMP. Această constatare sugerează un efect direct asupra ficatului, distal de efectul cAMP, deoarece somatostatina inhibează eliberarea de glucoză din ficat indusă de cAMP (39).

Eliberarea somatostatinei de la nivelul stomacului și intestinului este controlată de pH-ul intraluminal, de bulbogastronă și de peptidul inhibitor gastric. Acidifierea bulbului duodenal, precum și stimularea secreției gastrice favorizează eliberarea somatostatinei din regiunea fundică a stomacului (49). Interrelațiile dintre somatostatină, pe de o parte, și bulbogastronă și peptidul inhibitor gastric, pe de altă parte, sînt ipotetice.

În sînge somatostatina este legată de o proteină-cărăuș cu greutate moleculară mare, legătura fiind între partea N-terminală a somatostatinei și proteină. La șobolan concentrațiile plasmatice ale somatostatinei variază foarte mult în aortă și în diversele segmente ale sistemului venos, fiind însă foarte ridicate în sistemul port gastro-intestinal și prezentînd un gradient foarte negativ transhepatic și un gradient pozitiv între aortă și vena portă.

Conținutul intestinal și pancreatic, precum și concentrația în sîngele portal ale somatostatinei cresc rapid posprandial și ajung la niveluri minime după 15 ore de inaniție, ca după 72 ore de inaniție să crească iar conținutul pancreatic și intestinal, în timp ce concentrația în sîngele portal se menține scăzută. În schimb, conținutul sîngelui portal crește după glucoză și lipide.

Somatostatina, pe lîngă efectele sale inhibitoare asupra descărcării somatotropinei bazale și stimulate, mai exercită acțiuni inhibitoare intense asupra hormonului foliculostimulant (FSH), asupra hormonului tirostimulant (TSH), precum și asupra țintelor extrapituitare neurocrine și neendocrine. Somatostatina deprimă nivelul plasmatic aproape al tuturor hormonilor digestivi, iar la nivelul musculaturii netede inhibează neurotransmiterea adrenergică și colinergică. Asupra aparatului digestiv, acționează nu numai prin intermediul sistemului de reglare al organelor digestive, ci inhibează energic secrețiile gastrică și pancreatică și interferează cu motilitatea și irigația sanguină a intestinului.

Administrarea i.v. a somatostatinei inhibează aproape complet secreția bazală clorhidropeptică (fig. 165) și de factor intrinsec a stomacului, inhibiția secreției bazale fiind mai evidentă în gastrinom. De asemenea somatostatina deprimă puternic secreția gastrică clorhidropeptică și de factor intrinsec, stimulată de agenți variați, răspunsul la histamină fiind mai puțin deprimat comparativ cu cel al altor stimuli (tabe-

lul XXVI). Diferențele aparente în gradul de inhibiție prin somatostatină a debitului acid stimulat de pentagastrină sau de histamină, ar putea fi explicate prin dozele diferite de somatostatină și/sau de sti-

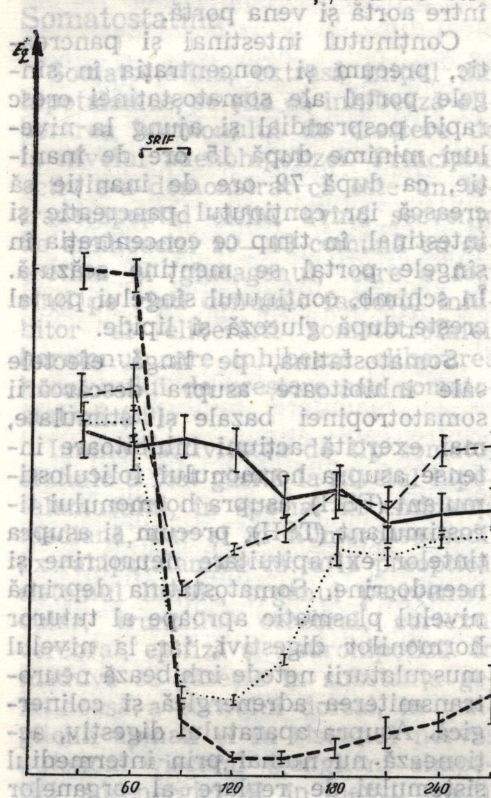


Fig. 165 — Acțiunea somatostatinei administrată i.v. (25, 50 și 100 μg/kg corp) asupra secreției gastrice acide

mulant utilizate. Observația că secreția acidă stimulată de o doză redusă de pentagastrină este inhibată mai puternic decît secreția acidă stimulată de o doză mare de pentagastrină, sugerează o kinetică competitivă. Inhibarea somatostatinică a secreției gastrice este independentă de integritatea vagală, fluxul sanguin al mucoasei și nivelul gastrinemiei.

Debitul secreției pancreatice de apă, bicarbonat și enzime este intens inhibat de administrarea i.v. de somatostatină, care afectează atît secreția exopancreatică stimulată pe cale umorală, cît și pe cea stimulată pe cale nervoasă (tabelul XXVII). Gradul inhibiției variază în limite largi în funcție de animalul de experiență și de natura stimulentului. La șoareci reducerea secreției enzimatice stimulate survine numai ca răspuns la o perfuzie prelungită de somatostatină, în timp ce injectarea în bolus stimulează chiar debitul de amilază. Această observație ar putea fi explicată prin structura asemănătoare dintre somatostatină și secretină, somatostatina administrată în bolus putînd acționa ca un agonist al secretinei, ocupînd locurile de fixare ale acesteia. Cu toate acestea, administrată împreună cu secretina, somatostatina inhibează efectele secretinei.

TABELUL XXVI

ACȚIUNEA SOMATOSTATINEI ASUPRA SECREȚIEI GASTRICE

	Doză de stimulare	Specie	Inhibiția %		Doză de Somatostatină	Autori
			ClH	Pepsina		
Pentagastrină	2 μg/Kg/h	om	69—96		100—400 μg/h	Arnold și al. 1975
	1 μg/Kg/h	om	80	75	330 μg/h	Raptis și al. 1975
	1,5 μg/Kg/h	om	68—87	72—84	5 μg/Kg/h	Phillip „ 1977
	2 μg/Kg/h	om	81		300 μg/h	Classen „ 1977
	0,1 μg/Kg/h	om	94	85	600 μg/h	Vatn „ 1977
	0,02 μg/Kg/h	om	82		50 μg/h	Schrumpf „ 1978
	2,5 μg/Kg/h	om	21		50 μg/h	Schrumpf „ 1978
	1 μg/Kg/h	cîine	97		20 μg/Kg/h	Barros D'Sa „ 1975
	4 μg/Kg/h	„	50	80	2,5 μg/Kg/h	Phillip „ 1977
	60 μg/Kg/h	„	60		10 μg/Kg/h	Hummelt „ 1977
	1 μ/gKg/h	„	94	76	16 μg/Kg/h	Barros D'Sa „ 1978
	6 μg/Kg/h	pisică	80	88	600 μg/Kg/h	Gomez-Pan „ 1975
	8 μg/Kg/h	„	60	60	4 μg/Kg/h	Konturek „ 1977
Histamină	16 mg betazol	om	14—77		150—500 μg/h	Lankisch „ 1975
	0,2 μg/Kg/h	„	89		300 μg/h	Classen „ 1975
	30 μg/Kg/h	cîine	71		20 μg/Kg/h	Barros D'Sa „ 1975
	80 μg/Kg/h	„	0	0	2,5 μg/Kg/h	Konturek „ 1976a
	20 μg/Kg/h	„	60	40	2,5 μg/Kg/h	Konturek „ 1976a
	30 μg/Kg/h	„	63	57	16 μg/Kg/h	Barros D'Sa „ 1978
	160 μg/Kg/h	pisică	0		2 μg/Kg/h	Konturek „ 1977
	320 μg/Kg/h	„	20		66 μg/Kg/h	Konturek „ 1977
Insulină	0,15 U/Kg	om			600 μg/h	Schrumpf „ 1976
	0,2 U/Kg	cîine	87		20 μg/Kg/h	Barros D'Sa „ 1975
	0,2 U/Kg	„	85	72	8 μg/Kg/h	Barros D'Sa „ 1978
Urecolină	100 μg/Kg/h	„	75	80	2,5 μg/Kg/h	Konturek „ 1976a
Carbacol	3 μg	„	100		10 μg/Kg/h	Hummelt „ 1977
Prînz	Peptonă pH 5,5	om	75—96		5 μg/Kg/h	Phillip 1977

Debitele de proteine și enzime ale secreției exopancreatice, ca răspuns la stimularea cu colecistokinină, colecistokinină-octapeptid și ceruleină, sînt semnificativ inhibate de somatostatină. La cîine această inhibiție pare să depindă de doza de stimulent administrată (tabelul XXVII). Mecanismele acțiunii inhibitoare a somatostatinei asupra secreției gastrice și exopancreatice sînt necunoscute, dar hormonul pare să acționeze direct asupra celulelor parietale și principale gastrice, precum și asupra celulelor acinoase și canaliculare ale pancreasului.

Somatostatina inhibează în grade diferite eliberarea tuturor hormonilor digestivi. Pentru gastrina antrală gradul de inhibiție depinde de activitatea funcțională a celulelor endocrine. La individul normal nivelul bazal al gastrinei serice este redus cu 35—40%, iar la bolnavii cu anemie pernicioasă cu 50—70% (53). Gastrina, stimulată de prînzul de probă sau de insulină, consecutiv perfuziei de somatostatină scade aproape la nivelul bazal, corespunzînd unei inhibiții de 90—100% (47). Eliberarea exagerată de gastrină din gastrinoame ca răspuns la secretină,

TABELUL XXVII

ACȚIUNEA SOMATOSTATINEI ASUPRA SECREȚIEI PANCREATICE

	Doză de stimulare	Specie	Inhibiție la %				Doză de somatostatină	Autori
			Vol.	Bicarb.	Prot.	Enzime		
Secretină	0,33 CU/Kg	om	43	29		44 (amilază) 73 (tripsină)	200 µg/h	Creutzfeldt, Lankisch (1975)
	0,33 CU/Kg	om	0	0		300	300 µg/h	Dollinger, Raptis, Pfeiffer (1976)
	0,06 CU/Kg	om	67				5 µg/Kg/h	Domschke și al. (1977)
	2 CU/Kg/h	cîine		70	0		2,5 µg/Kg/h	Konturek și al. (1976 b)
	0,5—1 CU/Kg/h	„					2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
	2—4 CU/Kg/h	„			90		2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
	0,8 CU/100 g/h	șoarece	0	0			100 µg/h	Fölisch, Lankisch, Creutzfeldt (1978)
	?	pisică				35 (amilază)	40 µg/Kg/h	Albinus și al. (1976)
HCl	40 ml	om	70	75			500 µg/h	Hassen, Myren (1977)
	19,2 mmol/h	cîine	67	72	64		400 µg/h	Boden, Sivitz, Owen (1975)
	8 mmol/h	„		90	90		2,5 µg/Kg/h	Konturek și al. (1976 b)
CCK-PZ	0,33 IU/Kg	om	61			58 (amilază) 91 (tripsină)	200 µg/h	Creutzfeldt și al. (1975)
	0,33 IU/Kg	„				65 (amilază) 90 (tripsină)	300 µg/h	Dollinger, Raptis, Pfeiffer (1976)
	75 IU + 75 CU Secretină	„ „	60	75		78 (amilază) 79 (tripsină)	200 µg/h	Regal și al. (1977)
	3 IU/100 g/h	șoarece	45			84 (amilază) 80 (tripsină)	100 µg/h	Fölsch, Lankisch, Creutzfeldt (1978)
Octapeptid	0,5 µg/Kg/h	cîine		0	0		2,5 µg/Kg/h	Konturek și al. (1976 b)
	60 ng/h		0		70		100 µg/h	Miller și al. (1979)
Ceruleină	37,5 și 75 ng/Kg/h	cîine	0	0	70		2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
	150 și 300 ng/Kg/h	cîine			0		2,5 µg/Kg/h	Susini și al. (1978)
Carbacol	250	om	84	60		78 (amilază) 98 (tripsină)	200 µg/ml	Lankisch, Arnold, Creutzfeldt (1975)
	10 mol/l	pisică				20 (amilază)		Albinus și al. (1976)
Proteină	Extract de ficat	cîine		90	83		5 µg/Kg/h	Lankisch, Arnold, Creutzfeldt (1975)
	Prînz proteic	cîine		98	90		100 µg/h	Albinus și al. (1976) Konturek și al. (1976 b) Wison, Boden, Jacoby (1976)

glucagon, calciu și teofilină este de asemenea suprimată de somatostatină. Studii cromatografice au demonstrat că somatostatina inhibează toate tipurile de gastrină (fig. 166).

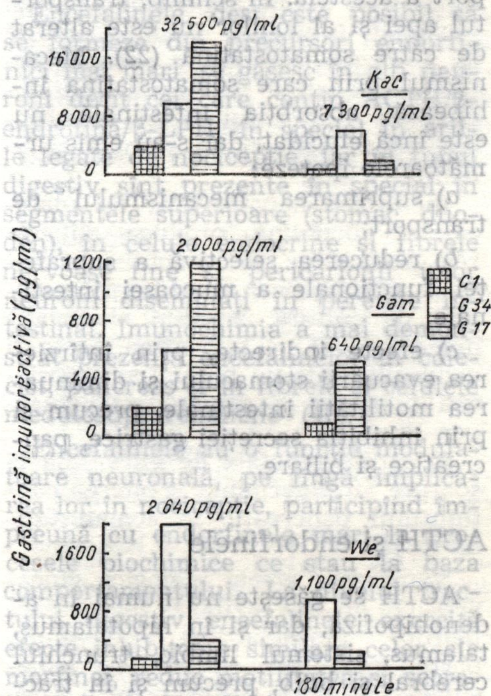


Fig. 166 — Somatostatina inhibează toate tipurile de gastrină.

Somatostatina este la om un puternic inhibitor al secreției de insulină bazală și stimulată de glucoză, glucagon, arginină sau tolbutamidă, precum și al secreției de glucagon bazală sau stimulată de arginină. Pe pancreasul izolat, somatostatina inhibează de asemenea eliberarea ambilor hormoni, dar mai ales pe cea a glucagonului. Adăugarea ionilor de calciu suprimă acțiunea inhibitoare a somatostatinei, atît asupra insulinei cît și asupra glucagonului. Întrucît somatostatina determină scăderea importantă a fixării calciului pe insulele izolate în prezența glucozei, s-a conchis că hormonul acționează asupra pancreasului exocrin prin blocarea fixării calciului (4). Cercetările efectuate pe culturi de celule insulare nu au reușit însă să confirme această ipoteză (56). În diabetul insulinodependent administrarea de somatostatină ameliorează nivelul glicemiei bazale și postprandiale și chiar previne decompensarea cetoacidozică, aceste efecte fiind mediate prin suprimarea glucagonului circulant.

Somatostatina influențează mai ales presiunea sfincterului esofagian inferior, evacuarea stomacului, activitatea mioelectrică a colonului și contracția veziculei biliare. Cercetările cu privire la efectele somatostatinei asupra sfincterului esofagian inferior sînt contradictorii. Există acorduri numai în ceea ce privește observația că somatostatina nu influențează tonusul bazal al acestuia, deși rezultatul cercetărilor referitoare la acțiunea somatostatinei asupra presiunii sfincterului esofagian inferior stimulat de pentagastrină sau gastrină-1 sînt contradictorii. Creșterea tonusului sfincterului, ca răspuns la administrarea de alcaline sau glicină, este complet abolită de somatostatină, sugerînd suprimarea căii hormonale care mediază creșterea tonusului sfincterian, dar nu o acțiune inhibitoare directă asupra organului țintă (15).

Inhibiția evacuării stomacului prin administrarea de somatostatină exogenă a fost atribuită următoarelor mecanisme:

a) suprimarea eliberării de motilină,

b) reducerea creșterilor ritmice de presiune ca răspuns la distensia stomacului,

c) diminuarea presiunii intraduodenale, cu creșterea simultană a presiunii zonei pilorice,

d) scăderea gradientului de presiune antroduodenală,

e) scăderea tonicității și contractilității antrale, posibil datorită inhibiției selective a activității motorii spontane a musculaturii antrale.

În contrast cu datele menționate, s-a observat o creștere a evacuării stomacului sub influența somatostatinei după un prînz cu glucoză, care în condiții normale întîrzie evacuarea stomacului.

Somatostatina influențează motilitatea intestinală în sensul dublării frecvenței complexelor mioelectrice interdigestive. Inhibarea motilității postprandiale ar putea fi rezultatul suprimării hormonilor digestivi care inițiază și mențin această motilitate.

Există de asemenea lucrări pertinente care demonstrează acțiunea inhibitoare a somatostatinei asupra contracției veziculei biliare (21) și asupra relaxării joncțiunii coledoco-duodenale.

Somatostatina deprimă fluxul sanguin mezenteric și scade rezistența vasculară (33). Aceste observații ar putea explica efectul favorabil al somatostatinei în controlul hemoragiilor digestive severe.

Fixarea de către nucleu a timidinei tritiate și diviziunea celulelor progenitorii din regiunea fundică și antrală a stomacului sînt semnificativ reduse de către somatostatină. De asemenea, sinteza ADN-ului la nivelul celulelor fundice și antrale, ca răspuns la stimularea gastrinică, este deprimată de către somatostatină. Aceste observații sugerează că somatostatina antagonizează efectele trofice ale gastrinei asupra mucoasei gastrice. Asemenea efecte nu au putut fi stabilite și în ceea ce privește acțiunea trofică a gastrinei asupra celulelor intestinale.

Absorbția intestinală a glucozei, xilozei, galactozei, lactozei, trigliceridelor, calciului și aminoacizilor, este inhibată cînd acești constituenți sînt administrați simultan cu somatostatina (41). Reducerea absorbției glucozei se datorează în principal deprimării vitezei maxime de transport a acesteia. În schimb, transportul apei și al ionilor nu este alterat de către somatostatină (22). Mecanismul prin care somatostatina inhibează absorbția intestinală nu este încă elucidat, dar s-au emis următoarele ipoteze:

a) suprimarea mecanismului de transport;

b) reducerea selectivă a suprafeței funcționale a mucoasei intestinale;

c) efecte indirecte, prin întîrzierea evacuării stomacului și diminuarea motilității intestinale, precum și prin inhibiția secreției gastrice, pancreatice și biliare.

ACTH și endorfinele

ACTH se găsește nu numai în adenohipofiză, dar și în hipotalamus, talamus, sistemul limbic, trunchiul cerebral și bulb, precum și în tractul digestiv în celulele endocrine din pancreas, stomac și duoden. ACTH se găsește împreună cu β-lipotrofina (β-LPH), dovadă a unui precursor comun și prezintă asemănări structurale cu aceasta, avînd un heptapeptid identic (42).

ACTH și fragmentele sale exercită la nivelul creierului și intestinului, efecte similare cu cele ale opiului, efecte antagonizate de naloxonă, analog chimic al morfinei care acționează competitiv, blocînd receptorii morfinici de pe membrana celulelor nervoase. În cursul cercetărilor asupra opiaceelor endogene, au fost descoperite endorfinele, un grup mare de peptide, a căror denumire derivă din ENDOgenous moRPHINe (40). Din acest grup cele mai cunos-

cute sînt encefalinele — două pentapeptide care diferă între ele doar printr-un aminoacid din capătul C-terminal: metioninencefalina (tyr-gly-gly-phe-met) şi leucinencefalina (tyr, gly, gly, phe-leu).

Encefalinele, deşi este posibil să se formeze din precursori endorfinici mai mari, se găsesc în alţi neuroni decît cei care conţin ACTH/β-endrofină/β-LPH, în special în ariile legate de nocicepţie, iar în tubul digestiv sînt prezente în special în segmentele superioare (stomac, duoden), în celule endocrine şi fibrele nervoase fine şi pericarionii unor neuroni diseminaţi în peretele intestinal. Imunochimia a mai demonstrat prezenţa encefalinelor în colecist, pancreas şi în fibrele şi celulele medulosuprarenaliene (48).

Encefalinele au o funcţie modulatoare neuronală, pe lîngă implicarea lor în nocicepţie, participînd împreună cu endorfinele mari la procesele biochimice ce stau la baza comportamentului. La nivelul tractului digestiv encefalinele exercită efecte inhibitoare similare celor ale morfinei, reduc motilitatea şi secreţia intestinală, diminuează tonusul colecistului, contractă sfincterul Oddi, inhibează secreţia pancreatică enzimatică şi de bicarbonat după stimulare endo- sau exogenă. Aceste efecte sînt mediate de nervi intrinseci, de o acţiune paracrină asupra altor celule, de un efect direct asupra muşchiului neted, sau poate se realizează prin asocierea tuturor acestor mecanisme.

Glucagonul intestinal

Metoda radioimunologică descrisă pentru evidenţierea glucagonului este nespecifică, întrucît anticorpii pentru glucagon reacţionează şi cu extracte din alte organe. Componentele extractelor de intestin care reacţionează cu anticorpii antiglucagon sînt cunoscute sub numele de glucagon intestinal, enteroglucagon sau imunoreactanţi glucagon-like.

Anticorpii, care reacţionează atît cu glucagonul cît şi cu imunoreactanţii glucagon-like, sînt îndreptaţi către secvenţa NH_2-terminală şi către segmentul central al moleculei de glucagon şi sînt deci nespecifici, iar anticorpii care reacţionează numai cu glucagonul sînt îndreptaţi către secvenţa COOH terminală a moleculei de glucagon şi sînt pancreaticospecifici. Locusul antigenic COOH-terminal al glucagonului este alcătuit din secvenţa 24—29 a acestuia, iar locusul antigenic NH_2-terminal corespunde segmentului de glucagon 9—23.

Prezenţa imunoreactanţilor glucagon-like în extractele de intestin a fost comunicată pentru prima dată de către Unger şi colab. (52). Aceşti imunoreactanţi sînt localizaţi în celulele L din mucoasa intestinală, care au cea mai mare densitate în segmentele distale ale ileonului şi în colon.

Filtrarea pe gel a demonstrat prezenţa a doi reactanţi: cu greutate moleculară 7 000 şi, respectiv, 3 000. Componentul esenţial al acestor imunoreactanţi a fost purificat ulterior, demonstrîndu-se că este alcătuit din 100 de aminoacizi, are greutate moleculară 11 650 şi punctul izoelectric la 6,8—6,9. Glucagonul intestinal purificat, cunoscut sub numele de glicentină, are o compoziţie secvenţială aproape identică cu aceea a glucagonului. Celulele pancreatice A conţin o imunoreactivitate de tip glicentin-like, localizată în granulele secretoare, observaţie care sugerează posibilitatea ca ambii hormoni să aibă un precursor biosintetic comun. În această eventualitate produşii de secreţie ai celule-

lor A şi L ar fi rezultatul unei modificări postsintetice a precursorului comun.

Nivelurile plasmatice à jeun ale imunoreactivităţii glucagon-like totale şi glucagon-like intestinale la subiectul normal variază între 30 şi 433 pm Eq/l (105—1 555 pm Eq/ml). După un prînz cu glucoză sau după un prînz mixt, imunoreactivitatea glucagon-like totală şi glucagon-like intestinală creşte de 2,3 ori, concentraţia maximă fiind atinsă la 45—60 minute după prînzul cu glucoză şi la 3 ore după prînzul mixt. Creşterile au fost mai mari la diabetici şi la bolnavii cu sindrom de malabsorbţie, la care ajung la nivelul ileonului distal cantităţi mari de alimente neabsorbite. Creşterea imunoreactivităţii glucagon-like în plasmă după ingestia de alimente se face în principal pe seama unui hormon intestinal cu greutate moleculară de aproximativ 10 000. Rezultă că fracţiunea imunoreactivă glucagon-like intestinală eliberată are acelaşi diametru cu glicentina. La şoarece, perfuzia intestinală eliberează un amestec de imunoreactanţi glucagon-like intestinali, avînd dimensiuni şi caracteristici imunochimice diferite. Este posibil ca intestinul să elibereze o largă varietate de imunoreactanţi glucagon-like intestinali şi numai aceia cu greutate moleculară în jur de 10 000 să traverseze ficatul. Intestinul de şoarece prezintă un model secretor diferit de al cîinelui şi al omului.

În extractele intestinale s-au identificat numeroşi componenţi ai imunoreactanţilor glucagon-like intestinali, care se consideră că derivă în timpul extracţiei din două forme principale: una cu greutate moleculară 10 000, care corespunde vîrfului 1 Unger, alta cu greutate moleculară în jur de 4 000, care corespunde vîrfului 2 Unger. A doua formă se găseşte în cantităţi mai mici decît componentul cu greutate moleculară de 10 000. Formei cu greutate moleculară 10 000 nu i s-au putut demonstra efecte clare *in vitro*. S-a arătat că glucagonul intestinal de raţă de aceste dimensiuni, parţial purificat, inhibează lipoliza indusă de glucagon, observaţie neconfirmată cu glicentină. Glicentina nu deplasează glucagonul de pe membrana hepatocitară şi nu stimulează adenilatciclaza.

Incubarea hepatocitelor de şoarece cu glicentină produce eliberarea glucozei pe care o conţin şi creşterea tranzitorie a peptidului în mediul de cultură. Această observaţie demonstrează că glicentina poate fi convertită într-un peptid cu proprietăţi biologice şi imunologice glucagon-like.

Injecţiile repetate de glicentină la şoarece au determinat creşterea conţinutului pancreatic în somatostatină (57).

Numeroase efecte biologice glucagon-like au fost atribuite imunoreactanţilor glucagon-like intestinali, parţial purificaţi, cu greutate moleculară în jur de 4 000, printre care: efectul de eliberare a insulinei (51), de fixare pe receptorii glucagonici ai membranei hepatocitare şi de activare a adenilatciclazei de pe membrana hepatocitului (2).

Hormonul cu greutate moleculară 4 000 se fixează *in vivo* pe receptorii glucagonici şi manifestă efecte biologice glucagon-like asupra ficatului. Forma mare a hormonului, care nu se fixează pe receptorii glucagonici şi care ar putea fi lipsită de efecte glucagonice, se fixează pe receptorii specifici de tip glucagon intestinal şi astfel îşi exercită efectele asupra ţesuturilor ţintă. Funcţiile glucagonului intestinal nu sînt elucidate. Localizarea celulelor L în ileonul distal şi creşterea eliberării glu-

cagonului intestinal, ca răspuns la prezența unor cantități anormale de alimente nedigerate în contact cu celulele L, susțin ideea că glucagonul intestinal face parte din sistemul de *feedback*, care controlează funcția segmentelor digestive superioare. Observația că glicentina poate să crească conținutul pancreatic în somatostatină și că tumorile renale secretante de enteroglucagon se asociază cu stază intestinală și hipertrofia mucoasei jejuno-ileale (5), sugerează că glucagonul intestinal ar putea să controleze funcțiile intestinului și să exercite efecte trofice asupra acestuia. Dar materialul extras din tumori, deși reacționa cu antiserurile antiglucagonice nespecifice și cromatografic era similar cu fracțiunea cu greutate moleculară mare a glucagonului intestinal, s-a arătat că nu era identic chimic cu materialul intestinal.

Bibliografie selectivă

1. ARNOLD R., LANKIRCH P. G. — *Clinics in Gastroent.*, 1980, 9, 733.
2. BATAILLE D., FREYCHET P., ROSSELIN G. — *Endocrinology*, 1974, 95, 713.
3. BERGER D., CROWTHER R., FLOYD J. C., PEK S., FAJANS S. S. — *J. clin. Endocr.*, 1978, 47, 6, 1 183.
4. BHATHENA S. J., PERRINO P. V., VAILES N. K. — *Diabetes*, 1976, 25, 1 031.
5. BLOOM S. R. — *Gut*, 1972, 13, 520.
6. BLOOM S. R., POLAK JULIA, — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 401.
7. BROWN J. C., COOK M. A., DRYBURG J. R. — *Canad. J. Biochem.*, 1973, 51, 533.
8. BROWN J. C., DRYBURGH J. R. — *Canad. J. Biochem.*, 1971, 49, 867.
9. BROWN J. C., DRYBURGH J. R., FROST J. T., OTTE S. C., PEDERSON R. A. — Gut Hormones (sub red. Bloom S. R.), Churchill (J. and A) Ltd. — Livingstone Ltd. (E. and S.), Londra—Edinburgh, 1978, p. 277—282.
10. BROWN J. C., MUTT V., DRYBURGH J. R. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 1971, 49, 399.
11. BROWN J. C., OTTE S. C. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 365.
12. BROWN J. C., PEDERSEN R. A. — Proc. V-th International Congres of Endocrinology, 1976, 2, 568—570.
13. BROWN J. C., PEDERSEN R. A. — *Scand. J. Gastroent.*, 1970, 5, 537.
14. BUCHANAN E. D. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 249.
15. BYBEE D. E., BROWNE F. C., GEORGES L. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, 237, E 77.
16. CARRAWAY R., LEEMAN S. E. — *J. biol. Chem.*, 1973, 248, 6 854.
17. CARRAWAY R., LEEMAN S. E. — *J. biol. Chem.*, 1976, 251, 7 045.
18. CHEY W. Y., LEE K. Y., TAI H. H. — Endogenous plasma motilin concentration and interdigestive myoelectric activity of the canine duodenum. În: „Gut hormones" (sub red. Bloom S. R și Polak J. M.) — Churchill (J. and A.) Ltd. — Livingstone Ltd. (E. and S.), Londra—Edinburgh, 1978, p. 355—358.
19. CHRISTIANSEN J., BECH A., FAHRENKRUG J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1979, 14, 161.
20. CODE C. F., MARLETT J. A. — *J. Physiol.*, 1975, 246, 289.
21. CREUTZFELDT W., LANDISCH P. G., FÖLISCH U. R. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 1 135.
22. DAVIS G. R., CAMP R. C., KREJS G. J. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 1 117 A.
23. DOCKRAY G. J. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 295.
24. ERSPAMER V. — *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 425.
25. FEYRTER F. — The clear cell system: The peripheral endocrine (paracrine) glands. În: „Endocrinology" (sub red. Taylor S.), Heinemann (Williams) (Medical Books) Ltd., Londra, 1972, p. 134—144.
26. FLOYD J. C. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 379.
27. FUJIMOTO W. Y., ENSINCK J. W., MERCHANT F. W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 1978, 157, 89.
28. GROSSMAN M. I. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 341.
29. HAYES J. R., HENRY R. W. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 349.
30. HOLST J. J. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, 8, 2, 413.
31. KONTUREK S. J., KROL R., TASLER J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1976, 257, 663.
32. KRIVOY W. A., KROEGER D., ZIMMERMANN E. — Substance P., 37th

Nobel Symposium (sub red. V. Euler U. S. şi Pernow B.) Raven Press, New York, 1977, p. 187—193.
33. LARSON L. I., HIRSCH M. A., HOLST J. J. — Lancet, 1977, 1, 666.
34. LAZARUS L. H., PERRIN M. H., BROWN M. R. — *J. biol. Chem.*, 1977, 252, 7 174.
35. McFARLAND R. J. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 331.
36. PEARSE A. G. E. — *Medical biology*, 1977, 35, 115—125.
37. PEARSE A. G. E., POLAK J. M., BLOOM S. R. — *Virchows Arch. Cell. Path.*, 1974, 16, 111.
38. PEARSE A. G. E., TAKOR TAKOR T. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 288.
39. PIMSTONE B. L., SHEPPARD M., SHAPIRO B. ş.a. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 330.
40. POLAK JULIA, BLOOM S. R. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 313.
41. POTT G., WAGNER H., ZIERDEN E. *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 131.
42. POWELL D., SKRABANEK P. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 299.
43. REHFELD J. F., GOLTERMANN N., LARSSON L. I., EMSON P. M., LEE C. M. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 325.
44. SAID S. I. — VIP-overview. În: „Gastrointestinal Hormones" (sub red. Bloom S. R.), Churchill (J. and A.) Ltd. — Livingstone Ltd., (E. and S.), Londra—Edinburgh, 1978, p. 465—469.
45. SALCIA E., POLAK J. M., BUFFA R., CAPELLA C., PEARSE A. G. E. — Symposium Gastrointestinal Hormones (sub red. Thompson J. C.), University of Texas Press, Austin—Londra, 1975, p. 155—168.
46. SAMOLS E., WEIR G. C., RAMSEUR R. — *Metabolism*, 1978, 27, suppl. 1, 1 219.
47. SCHEMDER P., McINTOSH C., PANTEN U. — *Metabolism*, 1978, 27, suppl. 1, 1 211.
48. SCHULTZBERG M., HOKFELT T. ş.a. — *Acta Phisiol. Scand.*, 1978, *103*, 4, 475.
49. SCHUSDZIARRA V., ROUILLER D., HARRIS V., UNGER R. H. — *Gastroenterology*, 1979, 76, 950.
50. SCHWARTZ T. W., HOLST J. J. ş.a. — *J. clin. Invest.*, 1978, 61, 781.
51. TANAKA R., MATSUYAMA T., SHIMA K. — *Endocr. jap.*, 1977, 24, 515.
52. UNGER R. H., EISENTRAUT A. M., SIMS K. — *Clin. Res.*, 1961, 9, 53.
53. VATN M. F., SCHRUMPF E., HANSSEN K. F., MYREN J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1977, 12, 833.
54. WALSH J. H., WONG H. C., DOCKRAY G. J. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 315.
55. WINGATE D. — *Lancet*, 1976, 1, 529.
56. WOLLHEIM C. B., BLONDEL B., KITUCHI M., SHARP G. W. — *Metabolism*, 1978, suppl. 1, 1 303.
57. YAMIDA T., SOLOMON T. E., PETERSON H. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 13, suppl. 49, 195.
58. YANAIHARA C., SATO H., NORUSE S. — *Advanc. Exp. Med. Biol.*, 1978, 106, 269.
59. ZIMMERMANN E. G. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 286.

Fiziopatologia sindromului de malasimilaţie de etiologie digestivă

Sindromul de malasimilaţie de etiologie digestivă (SMED) reprezintă expresia cea mai complexă a dereglărilor funcţionale intestinale, care ilustrează încă odată atît interdependenţa diverselor segmente şi organe digestive, cît şi vasta capacitate adaptativă a acestora în numeroase circumstanţe patologice (18, 19, 26, 37, 42).

În înţelesul cel mai simplu, sindromul de malasimilaţie digestivă a fost etichetat ca sindrom de malabsorbţie, înţelegînd prin aceasta deteriorarea în primul rînd a procesului de absorbţie intestinală normală, determinată de diverse cauze, de obicei inflamatorii. Ulterior, sindromul de malabsorbţie a fost completat cu sindromul de maldigestie, înţelegînd prin aceasta deteriorarea funcţiei de transformare chimică a substanţelor energetice şi plastice, generată de obicei de cauze şi condiţii situate în lumenul intestinal. Pînă acum 3—4 ani s-a folosit terminologia de

malabsorbție și maldigestie, pentru a defini și acoperi majoritatea deteriorărilor funcționale prezente la nivelul tubului digestiv. Dar, după cum s-a subliniat în capitolul de fiziologie intestinală, există o interdependență extrem de strînsă, între factorii intraluminali și factorii parietali intestinali, care face imposibil de departajat aceste două funcții digestive de bază (4, 5, 12, 19, 21, 26, 36, 37). Ținînd seama de descoperirile mai noi ale mesagerilor generali și locali intestinali, ale transportorilor specifici și ale numeroșilor hormoni ai sistemului APUD (atît digestivi cît și nervoși) cu rol în reglarea funcțiilor digestive, în prezent nu se mai poate vorbi de sindrom de malabsorbție sau maldigestie. Considerăm că termenul cel mai adecvat este cel de sindrom de malasimilație de etiologie digestivă, termen dealtfel utilizat în prezent în literatura medicală de specialitate, mai ales sub forma simplificată de sindrom de malasimilație. În paralel însă este folosit, probabil datorită inerției, și termenul de sindrom de malabsorbție, dar toți autorii care îl folosesc îi atribuie conținutul complex, similar celui din cadrul sindromului de malasimilație (4, 5, 8, 9, 12, 15, 22, 36, 37).

Clasificarea etiopatogenetică a SMED

Cadrul clinic și biologic al SMED nu este acoperit perfect de nici una din clasificările propuse, din cauza interferării în fiecare afecțiune a unor multiple mecanisme, precum și din cauza limitării încă a cunoștințelor privind fiziologia și fiziopatologia digestiei, a absorbției și exsudației intestinale și a momentului cînd apar modificările nutrițional-metabolice caracteristice sindromului. În unele sindroame de malasimilație prin malabsorbție avansată subglobală nu există steatoree, iar în alte afecțiuni cu malabsorbție relativ selectivă steatoarea poate fi prezentă. Mai multe afecțiuni pot genera relativ aceleași manifestări clinice, biologice și morfologice, iar aceeași afecțiune poate prezenta în dinamica sa alte mecanisme patogenetice ale malasimilației. Intervenția factorului genetic este astăzi din ce în ce mai evidentă în numeroase afecțiuni, în special în cele cu malabsorbție selectivă și evidențierea altor mecanisme patogenetice ale malasimilației așteaptă rezolvarea (12, 15, 18, 19, 21, 26, 31, 36, 37).

Clasificarea noastră își propune să acopere aspectele etiologice și patogenetice mai frecvent întîlnite în SMED, dar nu are pretenția de a le epuiza (18, 19).

Cauzele principale ale SMED sînt reprezentate de afecțiuni și mecanisme care acționează prin:

1. scăderea activității digestive intraluminale intestinale;

2. scăderea digestiei, absorbției, sintezelor și transportului substanțelor asimilabile la nivelul peretelui intestinal;

3. mecanisme mixte;

4. mecanisme încă neclarificate sau parțial lămurite.

1. Afectarea digestiei intraluminale

Afectarea digestiei intraluminale este consecința următoarele afecțiuni și mecanisme (5, 9, 18, 19):

1.1. Modificarea funcțiilor motorii și secretorii gastrice, care nu permite o pregătire corespunzătoare a chimului gastric și nu asigură condiții duodeno-jejunale de sterilitate relativă. Asemenea circumstanțe se întîlnesc în stomacul operat (în special

rezecții cu anastomoze gastro-jejunale), gastrite atrofice, atrofia gastrică, sindromul Zollinger-Ellison, tumorile gastrice (14, 16, 19, 34).

1.2. Insuficiența enzimatică pancreatică cu efecte privind simplificarea moleculelor complexe alimentare, lipidice, protidice și glucidice. De obicei în asemenea condiții cel mai frecvent este alterată digestia lipidelor (lipoliza), ducînd la steatoree. Mai rar se ajunge la creatoree și produși de fermentație glucidică, ca efect al maldigestiei enzimatice pancreatice. Rezerva funcțională pancreatică este destul de mare, astfel că steatoreea sau creatoreea se instalează numai după reducerea masei parenchimului cu 70—75% (7, 19). (a se vedea „Importanța pancreasului pentru digestie și absorbție").

Insuficiența enzimatică pancreatică poate fi de două tipuri:

a) primară, datorată unor afecțiuni pancreatice cronice (pancreatite cronice, boală fibrochistică a pancreasului, cancer pancreatic, rezecții pancreatice), în care sinteza intrapancreatică a enzimelor este mult scăzută,

b) secundară unor afecțiuni extrapancreatice, în aceste condiții steatoree și creatoareea fiind consecința următoarelor 3 cauze (19):

— fenomenul de diluție, întîlnit mai ales la bolnavii cu stomac operat (în special prin tehnica Billroth II), cînd o masă importantă de chim gastric invadează jejunul, diluînd activitatea enzimatică pancreatică prin componenta lichidă a alimentelor; fenomenul este prezent și în sindromul Zollinger-Ellison, în care cantitatea mare de suc gastric acid diluează, dar și inhibează activitatea enzimatică pancreatică;

— fenomenul de nestimulare enzimatică pancreatică întîlnit în două condiții: deficitul secreției de CCK-PZ și secretină în afecțiuni severe duodeno-jejunale (sprue nontropical, jejunite atrofice etc.), sau deficitul de sinteză și eliberare a enterokinazei (de obicei genetic), situație în care nu mai are loc activarea tripsinogenului. Lipsa enzimelor pancreatice în lumenul jejunal împiedică și absorbția normală a vitaminei B_{12};

— inactivarea unor enzime pancreatice în jejun de către pH-ul scăzut sau flora microbiană excesivă (disbioză).

1.3. Diminuarea *pool*-ului general al acizilor biliari, care are ca efect scăderea subcritică a procesului de micelizare a grăsimilor — decisiv pentru continuarea digestiei și absorbției — și consecutiv apariția steatoreei (19). Această situație are loc în 5 circumstanțe mai frecvente:

— colestază intra- sau extrahepatică (obstacol mecanic în fluxul biliar);

— ciroze hepatice (deficit de sinteză a acizilor biliari);

— afecțiuni ale ileonului terminal, unde are loc de regulă procesul de absorbție a acizilor biliari;

— stări postrezecții intestinale (ileon în special), generînd sindromul de intestin scurt, cu malabsorbția acizilor biliari;

— disbioză intestinală (sindrom de ansă oarbă) urmată de deconjugarea și hidroliza sărurilor biliare, ce nu mai sînt absorbite sub această formă și, ajungînd în colon, produc leziuni ale mucoasei, împiedică absorbția apei și electroliților, sînt mai departe atacate de flora microbiană și se pierd astfel prin scaun.

Disbioza intestinală determină degradarea proceselor intraluminale nu numai prin spolierea organismului de acizi biliari, dar și prin alte mecanisme. Astfel, numărul mare de germeni acționează prin mecanism competitiv, atacînd complexul fac-

tor intrinsec-vitamină B_{12} și însușindu-și vitamina B_{12}. De asemenea, germenii consumă competitiv aminoacizi, vitamină K, acizi grași, dislocîndu-i de la locul de absorbție (mucoasă), pentru nevoile proprii de înmulțire (6—12 cicluri în 24 ore în loc de 2). Germenii intestinali în număr mare inhibează activitatea lipazică din lumenul jejunal, iar flora microbiană, prin endo- și exotoxine, singură sau în combinație cu sărurile biliare deconjugate, determină scăderea unor enzime enterocitare (în special lactaza) și chiar leziuni ale mucoasei intestinale, cu malabsorbție consecutivă. Deși cu sediul luminal, efectele se resimt și la nivelul peretelui intestinal. Prin procesele de fermentație și putrefacție, flora intestinală disbiotică pune în libertate o serie de acizi organici, cu efecte locale și generale (anorexie în special), tulburări de tranzit intestinal și diminuarea timpului de contact al substanțelor digerate cu mucoasa intestinală.

Detalii privind rolul acizilor biliari și florei microbiene în deteriorarea digestiei intraluminale se găsesc la subcapitolul „Disbioza intestinală".

2. Deteriorarea funcțiilor de digestie, absorbție, sinteze și transfer ale principiilor alimentari

Deteriorarea funcțiilor de digestie, absorbție, sinteze și transfer ale principiilor alimentari, de obicei intricate, reprezintă cauza cea mai frecventă a SMED și este consecința unor afecțiuni și mecanisme parietale care se pot grupa astfel (18, 19):

2.1. Afecțiuni ale mucoasei intestinale care limitează parțial (selectiv) sau global procesele respective, în funcție de localizare, profunzime parietală și extindere în lungime:

a) afecțiuni cu etiologie relativ cunoscută: enteropatii bacteriene (boala Whipple, tuberculoză ileocecală, sprue tropical etc.), alergice, parazitare (lambliază, teniaze, strongiloidoze etc.), medicamentoase (antimitotice, P.A.S., laxative, clofibrat, colchicină, neomicină, colestiramină), etanolice (de obicei asociate cu leziuni pancreatice și hepatice), enterita de iradiere (atrofică după iradieri abdominale pentru tumori), de etiologie complexă (nespecifică) (9, 10, 31, 34);

b) afecțiuni genetice disenzimatice (cel puțin în fazele incipiente) (22, 31);

α) cu malabsorbție globală (deficiențe enzimatice multiple, asociate cu mecanisme imunologice, ca în enteropatia glutenică) (4, 5, 19, 22, 31);

β) cu malabsorbție selectivă (o singură enzimă deficitară), de multe ori cu mecanisme genetice (4, 5, 19, 22, 31):

— hidrocarbonate (lactoză, glucoză-galactoză, fructoză, trehaloză) (22);

— aminoacizi (boala Hartnup — aminoacizi neutri; cistinuria — aminoacizi dibazici; iminoglicinuria — glicină, prolină, hidroxiprolină; sindromul scutecelor albastre — triptofan; metionină) (22);

— grăsimi: abetalipoproteinemia (deficit de sinteză enterocitară), cu malabsorbția grăsimilor, acantocitoză, ataxie cerebeloasă și retinită pigmentară (22);

— vitamine: vitamină B_{12} (boala Imerslund), acid folic (22);

— electroliți și minerale: clorhidroree, hipomagneziemie, hipocalcemie, hipocupremie (22);

c) genetice anatomice: malrotație intestinală, duplicație intestinală și stenoze intestinale, toate asociate de obicei cu disbioză (22);

d) enteropatii cu etiologie necunoscută: duodenite, boala Crohn, enterite negranulomatoase (ulcerative

sau erozive), tumori benigne (de obicei polip sau polipoză) şi maligne. Malabsorbţia selectivă, disbioza, exsudaţia proteică, hiposideremia prin pierderi de sînge (tumori) sînt mecanismele cele mai cunoscute ale malasimilaţiei în aceste condiţii. Malasimilaţia poate fi selectivă, subglobală sau globală, în funcţie de extinderea în profunzime şi în lungime a leziunilor şi de segmentul afectat predominant;

e) afectările intestinului subţire în cadrul unor boli sistemice, care generează fenomene de malasimilaţie, în funcţie de sediul afectării şi întinderea acesteia. De obicei malabsorbţia şi disbioza intestinală sînt mecanisme de bază, care determină manifestări generale, ce se suprapun bolii de bază. În această categorie intră:

— boli dermatologice: dermatita herpetiformă, psoriazisul, sindromul Kohler-Dager (29),

— colagenoze: sclerodermia, lupusul eritematos diseminat (29),

— boli metabolice (diabet, amiloidoză),

— Kwashiorkor şi stări caşectice (denutriţie proteică severă),

— boli vasculare abdominale (insuficienţă vasculară mezenterică).

2.2. Contact insuficient al substanţelor nutritive cu mucoasa intestinală prin tranzit rapid:

a) cauze intestinale determinate de afecţiuni descrise la punctul 2.1, care accentuează malabsorbţia şi favorizează steatoreea,

b) cauze extraintestinale care pot accentua suferinţa intestinală de bază:

α) digestive: gastrice (rezecţii gastrice), colonice, (rectocolita ulcerohemoragică);

β) extradigestive:

— boli endocrine: hipertiroidii, insuficienţă suprarenaliană;

— afecţiuni care interesează plexurile nervoase autonome, diabet zaharat, boală Fabry, tabes;

— stresuri de diverse tipuri.

2.3. Afecţiuni şi mecanisme care împiedică transportul normal al substanţelor absorbite în circulaţia limfatică şi venoasă (4, 5, 18, 19, 33).

a) afecţiuni intramurale intestinale şi extraintestinale, interesînd stomacul şi colonul, segmente digestive care participă puţin la procesul de absorbţie a substanţelor alimentare, dar pot avea un rol deosebit în pierderile acestora (exsudaţie) (32, 41);

α) afecţiuni intramurale ale intestinului subţire care se asociază cu exsudaţie, în special proteică (32, 33, 41): limfangiectazia intestinală idiopatică (boala Waldman), boala Crohn, boala Whipple, limfoame, cancere, polipi, enteropatia alergică, jejunoileitele ulcerative sau erozive, sprue, sindromul de ansă oarbă, enterita medicamentoasă, enterita de iradiere. În unele din aceste boli (afecţiunile inflamatorii) exsudaţia în lumen se face prin disrupţia mucoasei şi scurgerea lichidului interstiţial prin spaţiile intercelulare, evoluînd cu hipoproteinemie fără limfopenie, în altele (limfangiectazia intestinală etc.) exsudaţia este determinată de limforagie şi se asociază cu limfopenie, iar altă categorie de afecţiuni au mecanisme mixte (tumori, boala Crohn);

β) afecţiuni intramurale extraintestinale asociate cu bogată exsudaţie (32, 33, 40, 41):

— afecţiuni gastrice: gastrita Ménétrier, gastrita erozivă (superficială sau atrofică), polipi gastrici, tumori gastrice;

— afecţiuni colonice: rectocolita ulcerohemoragică, tumorile benigne şi maligne (viloase în special), diverticuloza, boala Crohn colonică, ulcerele solitare, megacolonul etc.

În ambele situații mecanismele pot fi mixte — disrupția mucoasei și afecțiuni ale vaselor limfatice —, primul mecanism fiind cu mult mai frecvent (33, 41);

b) afecțiuni extramurale intestinale, generatoare de hipertensiune în căile limfatice sau circulația venoasă, ce se răsfrînge pînă la nivelul peretelui intestinal, sînt în marea majoritate extradigestive și produc exsudație prin mecanism predominant limfatic (33, 40, 41):

α) afecțiuni extramurale abdominale: fibroză și tumori retroperitoneale, sarcoame mezenterice, *micosis fungoides*, limfoame abdominale, alte tumori abdominale, adenopatii (bacilare, tumorale, din cursul bolii Whipple). În toate aceste condiții are loc compresiunea vaselor limfatice sau stază limfatică și portală cu edem al peretelui intestinal, dilatația limfaticelor și ruperea acestora. Exsudația este deci predominant de origine limfatică, asociindu-se limfopenia, la deficitul general proteic și deficite imunologice diverse;

β) afecțiuni extramurale extraabdominale, care acționează aproape exclusiv prin creșterea presiunii în canalul toracic și în ramurile acestuia: pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă congestivă, tromboza venei cave superioare, fistule ale canalului toracic în intestinul subțire etc. În aceste afecțiuni mecanismul exsudației este pur limfatic.

Numărul afecțiunilor în care exsudația intestinală este prezentă în proporții variabile este de peste 90. Exsudația intestinală este intensă în afecțiunile cu componentă patogenetică limfatică (40, 41).

3. Asocierea tulburărilor digestiei intraluminale și intramurale

Asocierea tulburărilor digestiei intraluminale și intramurale este foarte frecventă, majoritatea afecțiunilor generatoare ale SMED avînd la bază mecanisme mixte. În această categorie intră în special stările după intervenții chirurgicale pe sfera digestivă: chirurgia gastrică, rezecțiile intestinale (intestin scurt), bolile prin deficit enzimatic, afecțiunile inflamatorii ale mucoasei intestinale etc. (18, 19).

4. Afecțiunile în care mecanismul malasimilației nu este elucidat

Afecțiunile în care mecanismul malasimilației nu este elucidat sînt reprezentate de endocrinopatii (hipoparatiroidism, hipotiroidie, unele boli hipofizare), mastocitoza sistemică (urticaria pigmentosa), boala lanțurilor grele, boala Waldenström, hipogamaglobulinemia, sindromul carcinoid etc. (17, 18, 19).

Mecanismele majore ale SMED

În patogenia sindromului de malasimilație de etiologie digestivă intră mai multe mecanisme favorizante sau de însoțire, cu pondere inegală și variabilă în cursul evoluției acestei condiții clinice (18):

— deficiențele imunologice și enzimatice (de obicei cu puternică componentă genetică);
— disbioza intestinală;
— exsudația intestinală;
— diareea acută sau cronică.

Descrierea acestor mecanisme va face mai ușor interpretabilă fiziopatologia SMED, subliniind interdependența tuturor segmentelor tubului digestiv, participarea inegală a acestuia în inducerea malasimilației, dar și posibilitatea localizării cauzei principale în afara intestinului subțire, ca de exemplu în rectocolita ulcerohemoragică.

Deficienţele imunologice şi enzimatice

Deficienţele imunologice şi enzimatice sînt frecvent prezente în SMED (1, 17). S-a menţionat la capitolul de fiziologie a intestinului subţire că populaţia limfoplasmocitară din corionul mucoasei şi enterocitele intervin activ în protecţia epiteliului intestinal, prin formarea complexului secretat IgA-SC-J-IgA, depus la suprafaţă. În acelaşi timp, IgA secretate de plasmocite intervin activ, împreună cu alţi anticorpi locali, atît împotriva germenilor poluanţi patogeni din lumenul intestinal, cît şi împotriva unor eventuali alergeni alimentari. În condiţiile în care limfoplasmocitele intestinale nu au posibilitatea de a asigura funcţia de protecţie, fie prin calitatea lor deficitară, fie prin numărul lor redus, agenţii agresori intraluminali vor depăşi bariera mucoasă intestinală şi vor afecta epiteliul de înveliş, generînd procese inflamatorii prin endo- şi exotoxine. De obicei, deficienţele imunologice la nivelul intestinului subţire sînt induse genetic şi asociate cu numeroase alte deficite enzimatice, mai ales de oligozaharidaze şi oligopeptidaze. Manifestările clinice pot apărea din copilărie, fiind obişnuit şterse, nesistematizate, capricioase, dar cel mai adesea simptomele apar după vîrsta de 20—30 de ani şi se manifestă sub forma a numeroase intoleranţe alimentare (făină de grîu, făină de soia, diverse proteine alimentare şi vegetale etc.), care generează diareea. Alteori, pe primul plan sînt manifestările defectelor enzimatice (în special activitatea lactazică), provocînd încă din copilărie diareea la lapte. Studii complexe arată de obicei o corelaţie între deficitele imunologice intestinale şi cele enzimatice, rareori acestea fiind disociate (3, 38).

După unele teorii, deficitul imunologic este marcat de deficitul enzimatic, datorită acţiunii nocive a germenilor microbieni şi a paraziţilor asupra zonei apicale enterocitare, urmată de inhibarea atît a activităţii enzimatice cît şi a sintezelor unor enzime specifice acestei zone (1, 38). Cea mai sensibilă dintre enzimele „marginii în perie" este lactoza, care este relativ repede inactivată sau redusă cantitativ în faţa unor condiţii particulare de patogenitate bacteriană.

Printre bolile în care deficitele imunologice şi enzimologice intestinale sînt determinate genetic se citează: enteropatia glutenică, boala celiacă, enterita alergică, atrofia gastrică în cadrul anemiei Biermer, alte afecţiuni din spectrul sprue, cum ar fi de exemplu boala Crabbè-Heremans, sprue hipogamaglobulinemic (17) etc. Există şi situaţii cînd deficienţele imunologice şi enzimatice pot fi asociate sau consecutive apariţiei unor afecţiuni, problemă dealtfel larg dezbătută în prezent (38). Aşa de exemplu, în limfangiectazia intestinală idiopatică pierderea de globuline, mai ales de imunoglobuline, se face prin capilarele limfatice fragile în lumenul intestinal, astfel că deficitul imunologic este secundar, deşi boala de bază este genetică. În alte afecţiuni ca: enterita regională Crohn, rectocolita ulcerohemoragică etc., există o serie de modificări ale concentraţiei şi raportului imunoglobulinelor, dar nu se cunoaşte cu exactitate dacă acestea sînt secundare sau primare. Un argument în favoarea apariţiei secundare a acestor dezordini imunologice este şi acela că investigaţii efectuate la membrii de familie (rude de gradul I) ale bolnavilor cu boală Crohn şi rectocolită ulcerohemoragică, nu au decelat modificări notabile, în timp ce la familiile bolnavi-

lor cu boala celiacă sau alte afecțiuni din spectrul sprue aceste deficiențe imunologice sînt foarte frecvente. În orice caz, în situația apariției secundare a deficitelor imunologice, tratamentul patogenetic, imunostimulant sau imunosupresiv în funcție de situație, dă rezultate favorabile, în timp ce în afecțiunile cu modificări imunologice induse genetic, efectele tratamentelor susmenționate sînt mai puțin evidente.

Prezența de fenomene autoimune, la începutul sau în cursul afecțiunilor tubului digestiv (anticorpi de diverse tipuri, în special antienterocitari, antimucoasă colonică, anticelule parietale gastrice etc.), reprezintă un aspect de patogenie modernă, deși rezultatele obținute sînt încă incerte în privința mecanismelor și semnificației practice. Dacă în atrofia gastrică datele sînt mai clare, în rectocolita hemoragică și în boala Crohn acestea sînt încă în curs de evaluare.

Un element demn de luat în considerare este că bolnavii ce prezintă deficite serioase imunologice (scăderi impresionante ale Ig serice), cum se întîmplă de exemplu, în boala Whipple, limfangiectazia intestinală idiopatică etc., au intradermoreacțiile la tuberculină negative, chiar în prezența tuberculozei pulmonare, iar unele observații de transplant de rinichi la acești bolnavi au demonstrat o foarte bună toleranță, fără nici un caz de rejet. Rinichii acestor bolnavi nu sînt însă bine tolerați în cazul transplantării lor, fenomenele de rejet fiind foarte frecvente.

În ultimul timp s-au descris numeroase alte afecțiuni cu imunitate locală deficitară (jejunoileite ulcerative, ulcere aftoase intestinale recurente etc.), în care IgA și IgM sînt de obicei absente.

Problema purtătorilor sănătoși și bolnavi de paraziți (lamblia, tenia etc.) sau de diverși germeni patogeni este de asemenea încă deschisă. Fenomenele imunologice locale intestinale pot explica, în mare măsură, de ce în fața unei aceleiași infecții sau infestări intestinale unii indivizi fac boala clinică, iar alții nu au nici o simptomatologie.

Disbioza intestinală

Disbioza intestinală (suprapopularea microbiană sau disbacteria intestinală) reprezintă un capitol nou în patologia digestivă, apărut ca urmare a modernizării tehnicilor de prelevare, izolare și tipizare a germenilor existenți la nivelul diverselor segmente ale tubului digestiv. În capitolul asupra „Florei intestinale" a fost menționat rolul pozitiv al eubiozei intestinale, viața fără germeni în intestin nefiind posibilă. Cînd însă numărul germenilor microbieni în segmentul respectiv este mai mare, repartizarea diverselor tulpini este modificată (după terapie cu antibiotice cu spectru larg de exemplu), sau patogenitatea unor germeni este crescută, apar o serie de manifestări clinice, care după o perioadă de timp pot deveni autonome, dar de obicei se asociază și cu alte mecanisme patogenetice, mai ales cu accelerarea peristalticei intestinale. Una din caracteristicile de bază ale procesului de disbioză intestinală este extinderea zonelor suprapopulate cu germeni pe arii întinse ale lumenului intestinal și colonic, unde interferînd cu alte componente intraluminale vor genera numeroase efecte nocive.

Cauza cea mai frecventă a suprapopulării microbiene intestinale este staza segmentară, chiar parțială în anumite zone. Această stază poate fi determinată de cauze care țin de peretele intestinal sau de cauze extraintestinale (18, 19, 20).

Printre cauzele ce țin de modificarea peretelui intestinal cele mai frecvente sînt diverticuloza — situație care determină micșorarea lumenului în anumite zone (boala Crohn, tumori, fibroze parietale etc.) —, sau cele care diminuează peristaltica intestinală în anumite segmente (fenomene de pseudoobstrucție intestinală funcțională). De asemenea, stările după intervenții chirurgicale pe tubul digestiv (rezecții intestinale — sindrom de intestin scurt —, rezecții gastrice Reichel-Polya, sindrom de ansă aferentă, rezecții cecale cu desființarea valvei Bauhin) sînt cauze de micșorare a lungimii tractului intestinal, necoordonarea activităților segmentare, stază segmentară, toate favorizînd dezvoltarea excesivă a florei intestinale.

Dintre cauzele extraintestinale se menționează în primul rînd procesele de fibroză peritoneală, perivisscerita cu tracțiuni de ansă intestinală, compresiuni diverse care determină stază în anumite segmente sau zone, cu posibilitatea înmulțirii excesive a florei locale (11). În afara acestor cauze, care țin de structura și dinamica peretelui intestinal, o altă cauză care favorizează disbioza intestinală este reprezentată de abuzul de antibiotice, mai ales administrate per oral vreme îndelungată, precum și polichimioterapia antibacilară și chimioterapia folosită în tratamentul tumorilor. Schimbarea echilibrului ecologic bacterian intraluminal duce la înmulțirea unor tulpini mai virulente și diminuarea numerică a altor tulpini mai puțin virulente (25).

Toate situațiile asociate cu înmulțirea excesivă a diverselor tulpini de germeni intestinali, condiționate în special de fenomenul de stază intestinală, poartă denumirea curentă de sindrom de ansă oarbă (SAO) sau în literatura anglo-saxonă *Blind Loop Syndrome* (BLP) (25).

Primele observații clinice și bacteriologice ale SAO provin din urmărirea sechelelor tardive ale chirurgiei ulcerului gastric și duodenal, mai ales în varianta Reichel-Polya, sau alte tipuri de rezecție gastrică cu anastomoză gastrojejunală terminolaterală. Orientarea neadecvată a gurii de anastomoză gastrojejunală, precum și unele defecte de tehnică chirurgicală, cu o ansă aferentă lungă, favorizează staza secrețiilor digestive și a alimentelor în zona respectivă, cu pulularea consecutivă a florei microbiene. Fenomenele clinice observate aparțin afectării cadrului duodenal și, eventual, a căilor biliare și se manifestă prin: grețuri, dureri în hipocondrul drept, ascensiuni febrile, balonări abdominale postprandiale și scaune diareice, cu aspect de fermentație sau putrefacție în funcție de tipul de floră prezentă. Izolarea germenilor din această zonă intestinală și observarea ciclurilor lor de înmulțire au dus la evidențierea florei patogene, care se caracterizează de regulă prin cicluri biologice foarte numeroase. Dacă în condiții obișnuite majoritatea germenilor din intestinul subțire prezintă 2—3 cicluri biologice de înmulțire în 24 de ore, în condiții patologice numărul acestora este în medie de 12—14, observîndu-se chiar 20 de cicluri. Tipizarea acestor germeni și testarea sensibilității lor la antibiotice a condus la o terapie adecvată cu antibiotice, sub control bacteriologic, cu rezultate spectaculare din punct de vedere clinic și biologic. Germenii patogeni au putut fi decelați în aceste situații și în alte anse jejunale, pînă aproape de ileon, fapt ce subliniază cele 3 aspecte fundamentale specifice florei disbiotice: patogenitate, viteze mari

ale ciclurilor de înmulțire și extinderea pe zone întinse ale tubului digestiv.

Problema SAO după chirurgia gastrică s-a extins apoi de-a lungul întregului tub digestiv, inclusiv al colonului. Un exemplu de acest gen, de asemenea bine studiat, a fost diverticuloza colonică, ce creează condiții de anaerobioză și stază în sacii diverticulari, cu manifestări de SAO. Asocierea simptomatologiei de intestin subțire în aceste condiții, se explică în special prin înmulțirea excesivă a acestei flore și prin extinderea ei proximală. Legat de aceste aspecte se discută corelarea dintre deficiențele imunologice intestinale (în special IgA și IgM) și efectele nocive ale florei microbiene asupra mucoasei tractului digestiv.

După unele teorii deficitul imunologic ar fi primar, favorizînd apoi pulularea microbiană, în timp ce alți cercetători susțin că deficiențele imunologice sînt secundare, induse de toxinele microbiene, care acționează în permanență asupra mucoasei entero-colonică.

Efectele nocive ale procesului de disbioză intestinală sînt următoarele:

— Consumul competitiv al unor produși alimentari simpli sau digerați, în scopul asigurării procesului de înmulțire excesivă. Printre substanțele din lumenul intestinal, larg utilizate de germeni, se enumeră: aminoacizii, acidul folic, vitamina B_{12}, vitamina A, vitaminele B_1 și K, Co, acizii grași cu lanț scurt și mediu, unele hexoze etc. Aminoacizii cei mai utilizați în special de germenii bacteroizi sînt: metionina, arginina, treonina și lizina. De asemenea, a fost demonstrat că flora bacteroidă în exces poate ataca complexul factor intrinsec-vitamină B_{12}, după care fiecare din componente este deteriorat chimic sau consumat, astfel că nu mai ajung la receptorii ileali și de aceea se instalează treptat o diminuare a *pool*-ului factorului intrinsec. Deficiențele în asimilația vitaminelor B_{12} și a acidului folic vor duce la apariția a numeroase tipuri de anemii macrocitare sau hipercrome, dar nu la anemii de tip biermerian. Substanțele nutritive menționate, sustrase procesului de absorbție intestinală, se pare că ocupă o pondere mare din totalul existent în lumenul intestinal, mergînd după unele opinii pînă la 25%.

După modul de asimilare al unor acizi aminați, hidrocarbonate și acizi grași, precum și din acțiunea directă pe care flora disbiotică o are asupra acestor substanțe organice, pot rezulta procesele de fermentație, atunci cînd predomină flora amilolitică și procese de putrefacție, atunci cînd predomină flora anaerobă sau de putrefacție. Dispepsia de fermentație și de putrefacție nu reprezintă, deci, entități în sine ci manifestări ale sindromului de disbioză intestinală, dependente de tipul de floră în momentul respectiv. În practică, aceste manifestări se caracterizează prin intoleranțe alimentare variate (în primul caz la hidrocarbonate, în cel de-al doilea la proteine), cu posibilitatea de tranziție dintr-o situație în alta.

Leziunea mucoasei intestinale nu este deci obligatorie pentru a explica deficiențele nutriționale întîlnite la bolnavii cu SAO. Dar în etape mai tardive (după 1—2 ani), cînd leziunile intestinale sînt prezente, ele accentuează carențele menționate prin tulburările de malabsorbție.

— Degradarea unor constituenți ai chimului intestinal sub acțiunea florei microbiene este un alt efect nociv al disbiozei intestinale (fig. 167). Astfel, triptofanul este degradat în triptamină și apoi în acid-3-indolacetic și indican, ce se

vor elimina prin urină. Alți aminoacizi vor fi dezaminați, rezultînd amoniu, ce va fi catabolizat în lumenul intestinal. Lactoza va fi de asemenea degradată, trecînd prin etapele intermediare de acid lac-

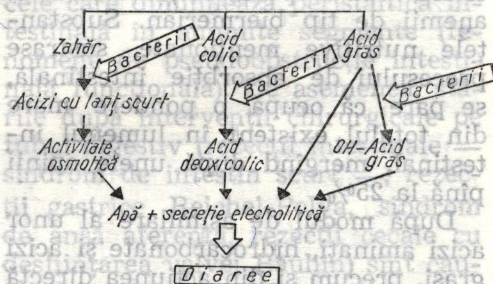


Fig. 167 — Produșii majori ai metabolismului bacterian care produc diaree apoasă și pierderi electrolitice în caz de pululare bacteriană în sindromul de ansă oarbă. Cantitatea de substrat disponibilă pentru activitatea bacteriană depinde de sediul obstrucției intestinale sau al ansei oarbe (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).

tic, acid piruvic, acid acetic și determinînd în final diareea de tip osmotic. O degradare similară suferă și alte zaharide ca xiloza, fructoza etc. Acizii grași vor fi degradați în acizi nevolatili (propionic, butiric și alți hidroxiacizi), ce se vor elimina prin scaun. O parte din produșii de degradare a aminoacizilor sînt absorbiți și, intrați în circulația sistemică, vor genera o serie de manifestări clinice ca astenie, grețuri, anorexie. Tratamentul cu antibiotice poate ameliora spectacular aceste manifestări clinice.

Majoritatea germenilor cu populație crescută interferează cu sărurile biliare, producînd deconjugarea sau dehidroxilarea acestora. Procesul biochimic are loc în special asupra sărurilor taurinoconjugate, la nivelul joncțiunii taurinei cu nucleul structural. Sărurile biliare vor fi transformate în acizi biliari liberi, care se vor absorbi, prin mecanism pasiv, doar în mică proporție de-a lungul mucoasei jejunale și ileale, cea mai mare parte eliminîndu-se prin scaun. Așa cum s-a menționat la capitolul de fiziologie, capacitatea ficatului de a sintetiza „*de novo*" săruri biliare, este de 400—800 mg/zi, funcție pe care o păstrează o bună parte din timp prin variații relativ largi de adaptare. În condiții fiziologice au loc zilnic circa 6—8 cicluri enterohepatice ale sărurilor biliare, iar în cazul unor pierderi crescute numărul ciclurilor crește corespunzător. Cînd însă pierderile de acizi biliari prin scaun depășesc 1 g/zi, ficatul nu mai poate acoperi integral pierderile, astfel că *pool*-ul sărurilor biliare (normal 4—6 g) scade progresiv. Ca urmare, bila va fi diluată, funcția de micelizare intestinală deteriorată, iar unii autori menționează în SAO și o bilă cu compoziție litogenetică. În această fază se poate instala steatoree ușoară sau moderată, grăsimile fecale fiind reprezentate de trigliceride și acizi grași cu lanț lung. Acest tip de grăsimi ajung greu la nivelul structurilor nepolare ale miceliilor, datorită slabei posibilități de fixare a grăsimilor, în special cînd nivelul concentrației intraluminale de săruri biliare este sub 2,5 mM/l. Ținînd seama că sărurile biliare, mai ales taurinoconjugații, au și funcția de transportori ai di- și monogliceridelor la nivelul „marginii în perie" a enterocitelor, este explicabilă și prin acest mecanism steatoreea care apare în SAO (fig. 168).

Ca urmare a acestor constatări, există unele tendințe actuale de a unifica SAO cu cel de „*pool* biliar scăzut", situație care după opinia noastră nu este integral corectă, deoarece sînt și alte cauze care duc la același efect (de exemplu insuficiența de sinteză a sărurilor biliare

în afecțiunile hepatobiliare). În afară de aceasta, în SAO apar fenomene inflamatorii la nivelul mucoasei intestinale, în timp ce în colestaze sau ciroze, situații ce se însoțesc de asemenea de diminuarea *pool*-ului bi-

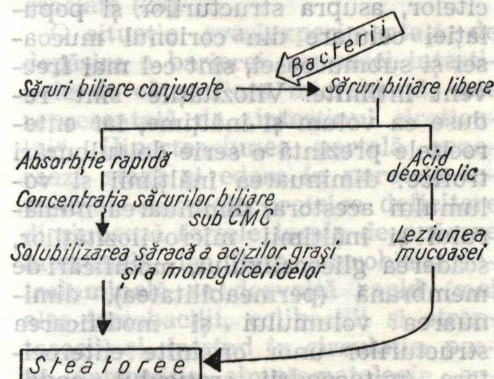


Fig. 168 — Mecanismul steatoareei într-o ansă de intestin subțire infectată. CMC= =concentrație micelară critică (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1977).

liar, nu se citează aspecte de acest gen.

Sărurile biliare deconjugate au efecte iritante și inflamatorii asupra mucoasei întregului tract digestiv, inclusiv asupra esofagului și stomacului. Prin fenomene de reflux duodeno-gastric și gastro-esofagian ele generează gastrită de reflux și esofagită de reflux, în care sărurile biliare deconjugate au un rol important (a se vedea „Refluxul gastroesofagian" și „Gastritele cronice"). Aceleași efecte se manifestă la nivelul mucoasei jejuno-ileale și al colonului ascendent, unde se instalează leziuni chimice ale mucoasei.

Un efect special al sărurilor biliare deconjugate este și acțiunea inhibitoare asupra unor activități enzimatice de la nivelul „marginii în perie" (în special activitatea dizaharidazică), situație care este frecvent tradusă clinic prin intoleranța la lactoză. Acizii biliari eliberați prin dehidrogenare au și acțiune antilipazică pancreatică, insuficient elucidată ca mecanism, dar demonstrată prin studii *„in vitro"* (24).

Deconjugarea sărurilor biliare, relativ asemănătoare cu cea întîlnită în SAO, a fost descrisă și după utilizarea îndelungată a tratamentului cu colestiramină, chelator de săruri biliare. De asemenea, administrarea pe cale orală a sărurilor biliare dehidroxilate timp de 3—7 zile, însoțită de un prînz normolipidic, a dus la apariția steatoreei la individul normal, iar adiționarea de săruri biliare deconjugate în intestinul bolnavilor cu SAO a accentuat steatoreea (24) (Sleisenger, 1977). Ineficiența fiziologică a acizilor biliari rezultați din degradarea sărurilor biliare rezultă și din observația că reutilizarea hepatică a celor absorbiți pasiv (procent minor), deși se poate face corespunzător, este urmată de sinteza de săruri biliare cu structură chimică finală modificată, avînd o slabă tendință de micelizare. Reducerea aportului grăsimilor cu lanțuri lungi structurale diminuează steatoreea în SAO. Utilizarea în rația normală lipidică a grăsimilor cu lanț mediu (MCT) și scurt (sub 12 atomi de carbon și, respectiv, 8), va diminua foarte mult steatoreea ușoară și medie din SAO, demonstrînd încă odată că acestea nu sînt dependente de fazele de micelizare biliară.

— Efectele nocive directe ale unor germeni patogeni asupra mucoasei intestinale se întîlnesc relativ tardiv în procesele cronice de disbioză. Unele din aceste efecte sînt de ordin biochimic, blocîndu-se unii mesageri intracelulari (cAMP, cGMP, prostaglandinele E și F, fosfodiesteraza și adenilatciclaza), care reglează în special direcțiile de absorbție ale apei și electroliților. Această situa-

ție se întîlnește în special în infecțiile cu germeni ce elaborează exotoxine și care determină combinații cu mesagerii menționați de Sutherland, avînd ca expresie sindromul diareic de tip secretor. Studiile recente au demonstrat interferența vibrionului holeric cu enterocitele, avînd ca urmare instalarea unor fenomene clinice supraacute, prin deshidratare maximă (a se vedea „Reglarea funcțiilor intestinului subțire"). În aceste condiții are loc o blocare a mesagerilor chimici intracelulari (cAMP, cGMP, prostaglandine etc.), neînsoțite de leziuni ale mucoasei și ale submucoasei intestinale, decelabile prin examenele de microscopie, optică și electronică. Inversarea circuitului apei duce la pierderi de pînă la 20 l lichide în 24 ore, fără ca procesele de absorbție să fie afectate corespunzător, dovadă fiind faptul că absorbția glucozei și a aminoacizilor se poate încă realiza, în pofida depleției hidrice (39). Mecanismele prin care vibrionul holeric și virusurile holeriforme influențează mesagerii enterocitari nu sînt încă bine cunoscute, incriminîndu-se și posibilitatea stimulării secreției unor hormoni (VIP, GIP, motilină etc.) care ar induce modificările respective, sau chiar a similitudinii structurale și funcționale ale acestor toxine cu hormonii intestinali menționați. Specificitatea acțiunii unor germeni la nivel biochimic celular, ca de exemplu, cea a vibrionului holeric, deschide un nou capitol în cercetarea fundamentală și anume al asimilării unor toxine microbiene cu substanțe hormonale elaborate de celule ale sistemului APUD. În susținerea acestei ipoteze vine și observația că toxinele respective îndeplinesc și legea D-50 a lui Grossman. Această modalitate fiziopatologică de acțiune a unor specii microbiene se întîlnește mai rar în practică, sau în orice caz este secundară de cele mai multe ori altor acțiuni cu mult mai importante, în special de tip inflamator.

Efectele directe ale endo- și exotoxinelor patogene asupra enterocitelor, asupra structurilor și populației celulare din corionul mucoasei și submucoasei, sînt cel mai frecvent întîlnite. Vilozitățile sînt reduse ca volum și înălțime, iar enterocitele prezintă o serie de tulburări trofice: diminuarea înălțimii și volumului acestora, diminuarea numărului și înălțimii microvilozităților, scăderea glicocalixului, modificări de membrană (permeabilitatea), diminuarea volumului și modificarea structurilor unor organite enterocitare (mitocondrii, reticulul endoplasmic, lizozomi), precum și a nucleilor acestora. În submucoasă apar eozinofile, mai puțin evidente la început și, mai ales, limfoplasmocite și polimorfonucleare neutrofile. Calitatea funcțională a acestei populații celulare este deficitară, dovadă fiind și faptul că secreția de IgA scade treptat, pe măsură ce procesele inflamatorii locale se accentuează. Lipsa de apărare locală se va manifesta prin penetrarea unor germeni agresivi printre enterocite, ajungînd la nivelul vaselor vilozitare și pe această cale la nivelul circulației generale sau al ficatului. Cele două circuite microbiene, enterorenal (prin intermediul circulației generale) și enterohepatic (prin intermediul circulației portale) sînt responsabile de manifestările clinice, dependente de afectarea acestor două importante organe. Problema corelației dintre intestinul contaminat și celelalte sectoare ale organismului este puternic reluată în prezent, insistîndu-se asupra cauzelor și tratamentelor antimicrobiene intestinale, pentru eliminarea efectelor hepatobiliare și renale. Alteori pătrunderi

intermitente de germeni intestinali în circulația generală, după depășirea forțelor de apărare intestinală de la nivelul mucoasei și peretelui acestuia, sînt responsabile de stările subfebrile cu manifestările clinice asociate (23).

O situație cvasiexperimentală, de depășire a barierei mucoasei intestinale de către flora microbiană, este reprezentată de „intestinul ciroticului". Hipertensiunea portală generează stază și edem în peretele intestinal, sintezele proteice deficitare diminuează forțele locale de apărare intestinală, iar flora microbiană intraluminală se dezvoltă rapid (mai ales lactobacilii, colibacilii și streptococii) și, intrînd în circulație, poate determina simptomatologie enterohepatică, enterorenală, pulmonară, stări septice diverse, dar cel mai frecvent stări subfebrile aparent fără cauză. Lipsa de reactivitate a sistemului imunitar face ca reacțiile febrile să fie sub nivelul real al manifestărilor infecțioase. Tratamentul cu neomicină ameliorează mult această situație.

O altă situație este întîlnită cvasiconstant după rezecțiile intestinale pentru diverse afecțiuni, sau după operațiile de by-pass pentru obezitate morbidă (8, 23. Colonizarea intestinală cu floră colonică, contant întîlnită în aceste situații, este responsabilă pentru unele manifestări clinice, în special pentru diaree. Corelația disbioză intestinală-diarea este semnificativă în practică, fiind justificată de efectele, mai puțin cunoscute, asupra receptorilor fibrelor musculare longitudinale și transversale din peretele intestinal. Toxinele microbiene, ajunse prin difuziune la acest nivel, determină probabil o sensibilizare a acestor receptori pentru efectele unor hormoni digestivi, precum și o electronegativitate crescută de membrană, modificări care vor duce la creșterea procentuală a descărcărilor electrice „în cascadă" (*spikes* pînă la 80%) și la activarea mișcărilor peristaltice, care se transmit pînă la nivelul colonului. În aceste situații, interrelația intestin subțire restant-colon restant este evidentă, acesta din urmă neputînd suplini funcția de absorbție a apei și a unor electroliți. Ca urmare scaunele acestor bolnavi vor fi hiperhidratate, bogate în Na^+ și foarte bogat populate cu diverse tipuri de germeni.

Aceste exemplificări demonstrează că între flora microbiană colonică și flora intestinală există o strînsă corelație, aceasta din urmă fiind în majoritatea cazurilor determinată de ascensiunea florei din sectoarele distale. Mai rare ori se întîmplă ca popularea microbiană intestinală exagerată să fie de proveniență exogenă, introdusă cu ocazia unor alimente contaminate și dezvoltată apoi unilateral.

În afară de flora microbiană, ecologia intestinală poate fi deteriorată și prin prezența paraziților, fungilor și virusurilor. Dintre paraziți giardia-lamblia, ankilostoma și tenia sînt cele care au cele mai multe similitudini cu acțiunile patologice ale florei microbiene patogene (13). Acești paraziți acționează competitiv, consumînd pentru întreținere și înmulțire, în special aminoacizi, vitamină B_1, vitamină B_{12}, K^+, Mg^{2+} și unele oligoelemente, care sînt astfel deviate de la procesul de absorbție. Studii făcute și de noi confirmă aceste date, în special în poliparazitoze. De asemenea, paraziții menționați pot determina, mai rar decît germenii patogeni, leziuni ale mucoasei intestinale de vecinătate.

Problema corelațiilor dintre prezența paraziților și leziunile intestinale este încă deschisă și nu este obligatorie o legătură cauzală între

aceşti parametri, leziunile intestinale putînd fi şi de alte cauze. De asemenea, asociaţia dintre parazitoze şi unele manifestări clinice intestinale poate fi fortuită, existînd frecvent şi purtători sănătoşi de numeroşi paraziţi intestinali. De aceea, în faţa diagnosticului de parazitoză digestivă trebuie păstrată multă prudenţă, pînă la rezolvarea situaţiilor de cauză-efect, a efectelor determinate de alte cauze, sau a prezenţei parazitare fără manifestări clinice. Probabil că echipamentul imunologic şi enzimatic local ocupă un rol important în explicarea situaţiilor opuse, de purtător sănătos de paraziţi şi parazitoză cu leziuni intestinale.

Un alt efect al prezenţei paraziţilor în lumenul intestinal este prezenţa reacţiilor alergice locale (eozinofile numeroase în submucoasă, tranzit intestinal accelerat) şi a manifestărilor alergice la distanţă (urticarie, prurit, eczeme, fenomene astmatiforme etc.). Nu este cunoscut în detaliu mecanismul reacţiilor morfologice locale, în special creşterea procentuală a eozinofilelor, a IgA şi IgM, precum şi a limfoplasmocitelor, ca urmare a influenţei unor paraziţi asupra mucoasei intestinale.

Prezenţa unor paraziţi în lumenul colonic şi manifestările extinse la nivelul intestinului subţire, rămîn probleme încă în dezbatere. Iniţial aceste manifestări au fost atribuite mecanismelor reflexe şi alergice, dar în prezent concepţiile respective se dovedesc incomplete. Se pare că intervin reacţii hormonale, prin influenţa paraziţilor asupra celulelor APUD (mai slab reprezentate la nivelul colonului), dar şi prin intermediul circulaţiei sistemice, în care ajung unele substanţe rezultate din secreţiile paraziţilor, precum şi cele provenite din degradarea acestora. Întrucît colonul proximal are un rol decisiv în absorbţia finală a apei şi în dinamica unidirecţională a unor electroliţi, este posibil ca diareea şi unele manifestări clinice din parazitozele colonice să fie determinate predominant de efectele locale din această condiţie clinică.

O problemă de mare actualitate este şi coexistenţa unor paraziţi intestinali cu diferite tulpini bacteriene şi invers. Cauza comună care favorizează ambele situaţii se pare că este reprezentată de deficitele imunologice din mucoasă. Sumarea efectelor parazitare cu cele disbiotice duce la accentuarea unor manifestări fiziopatologice, în special în ceea ce priveşte diareea, fenomenele de malabsorbţie şi manifestările digestive respective. Tratamentul uneia din componentele etiopatogenetice, de exemplu a parazitozei, poate să ducă la rezultate parţiale sau nule după eradicarea parazitului, situaţie care ridică problema coexistenţei disbiozei intestinale ce trebuie neapărat investigată. În marea majoritate a cazurilor tratamentul simultan, sau ulterior, al acesteia din urmă poate rezolva complet starea clinică a bolnavului.

O altă componentă poluantă intraluminală intestinală este prezenţa unor tipuri de ciuperci, cel mai frecvent fiind întîlnită Candida albicans. Aceasta se întîmplă de obicei în stările de inaniţie severă, sau în boli cu potenţial nutriţional sever (leucemii, neoplasme, colagenoze etc.), în care prezenţa fungilor este destul de frecventă. Este mai puţin cert rolul patogen al acestor ciuperci, mai ales dacă apar în urma polichimioterapiei antineoplazice. Observaţiile clinice arată însă că folosirea preoperatorie a unor antibiotice cu efect intraluminal intestinal favorizează dezvoltarea levu-

rilor, care în perioada postoperatorie pot determina efecte adjuvante importante, mai ales producerea diareii.

Localizarea fungilor se poate face pe oricare segment intestinal care oferă condiţii favorizante (stază, disbacterie etc.), dar cel mai frecvent se produce la nivelul ileonului şi colonului.

În ceea ce priveşte prezenţa unor virusuri în lumenul intestinal şi participarea acestora în patogenia unor manifestări clinice, nu s-au adus clarificări în etapa actuală a cercetărilor. La această situaţie contribuie şi dificultăţile tehnice în izolarea şi identificarea unor virusuri, cultura acestora *„in vitro"* fiind extrem de dificilă, iar experimentarea pe animale de laborator nefiind corelată cu observaţii la om. Virusurile din grupul ECHO şi Cocksackie au fost cel mai bine studiate, dar nu se pot face afirmaţii în privinţa situaţiilor clinice cronice, aşa cum se întîmplă în cazul germenilor microbieni şi al paraziţilor. Se pare că şi în cazul virusurilor există o asociere frecventă intestinală cu bacterii şi paraziţi, situaţie care sugerează şi posibilitatea unui teren deficitar imunologic.

Unele virusuri cu tropism pentru mucoasa respiratorie sau cu manifestări generale, pot prezenta în dinamica lor şi tropism pentru mucoasa intestinală, cu manifestări clinice specifice. Aşa se întîmplă, de exemplu, în cadrul unor viroze respiratorii determinate de virusul gripal, la care se pot asocia manifestări intestinale, sau în cazul altor viroze (herpetice, varioliforme etc.), care se pot însoţi de localizări digestive. Modificarea tropismului acestor virusuri şi localizarea lor intestinală sînt probabil determinate de elemente imunologice locale, deşi nu este exclusă posibilitatea intervenţiei unor mecanisme hormonale asociate.

Exsudaţia intestinală

Exsudaţia intestinală reprezintă exagerarea funcţiei de exsorbţie şi are la bază totdeauna afecţiuni organice severe. După cum se ştie, prin procesul de exsorbţie sînt eliminate în tubul digestiv fracţiunile proteice catabolizate, tubul digestiv fiind responsabil pentru aproximativ 40% din catabolismul proteic general. Acestor fracţiuni de catabolism proteic li se adaugă produsele proteice de sinteză intestinală, care ajung în lumen sub formă de complexe proteice sau lipoproteice (IgA, complement etc.). În tubul digestiv se elimină şi secreţiile digestive ale ficatului şi pancreasului, bogate în enzime, acizi, organici, proteine, apă şi electroliţi. De asemenea, procesul de diluare a conţinutului intraluminal superosmotic se realizează prin procesul de autoreglare a secreţiei intraluminale de apă, care provine din peretele intestinal şi care apoi este reabsorbită în segmentele intestinale distale. Secreţia intestinală proprie, deşi contestată, realizează la nivelul glandelor Lieberkühn producerea de mucus, cu rol protector şi de reglare a procesului de transport la nivelul „marginii în perie". În sfîrşit, prin procesul de reînnoire continuă a vastei suprafeţe epiteliale intestinale, zilnic se pierd în lumenul intestinal 150—200 g celule, care vor fi digerate de sucurile digestive şi componentele respective reabsorbite. Din toate aceste mecanisme fiziologice existente la nivelul peretelui intestinal, proprii conceptului de exsorbţie după Creamer sînt eliminarea intraluminală a produşilor catabolici pro-

teici și a apei, în vederea asigurării izoosmolarității conținutului luminal. Unii autori integrează însă în noțiunea de exsorbție și secrețiile bilio-pancreatice, precum și rezultatele digestiei celulelor descuamate.

Exsudația intestinală reprezintă totdeauna un proces patologic, prin care ajung în lumenul intestinal în primul rînd cantități mari de structuri proteice și apă, ducînd treptat la depleție proteică și hidrică. Dar proteinele și apa sînt doar markerii procesului de exsudație, în aceste condiții în intestin se elimină simultan și unii aminoacizi, acizi grași, vitamine (în special din complexul B), electroliți (în special K^+ și Mg^{2+}), oligoelemente (cu precădere Mn și Co) etc. Elementul de bază caracteristic procesului de exsudație intestinală, este însă eliminarea în proporții mari a proteinelor, situație care duce la o balanță proteică negativă, sintezele neputînd ține pasul cu pierderea, precum și la instalarea de fenomene clinice corespunzătoare, determinate de scăderea *pool*-ului proteic. Manifestările nutriționale sînt dominate de scăderea greutății și carențe de intensitate variabilă, mergînd pînă la edeme cașectice. Exsudația intestinală are loc în majoritatea bolilor organice ale tubului digestiv, depășind deci granițele intestinului subțire. Sînt cunoscute pînă în prezent peste 100 de afecțiuni ale tractului digestiv asociate cu exsudație și care pot fi grupate astfel:

— afecțiuni care se însoțesc de disruperea continuității mucoasei intestinale ca: gastrite majore, enterite ulcerative, rectocolita ulcerohemoragică etc.;

— afecțiuni care se însoțesc de hipertensiune în sectorul limfatic: pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă, tumorile abdominale, adenopatiile mezenterice de diverse etiologii, limfoangiectazia intestinală idiopatică etc.;

— afecțiuni care generează edem al peretelui intestinal sau îngroșarea acestuia: gastroenteropatia alergică, boala Crohn, amiloidoza intestinală etc.

Această clasificare, care ne aparține, explică și mecanismele majore prin care se realizează procesul de exsudație intestinală. În afecțiunile cu exulcerații sau ulcerații ale tractului digestiv — dintre care cea mai demonstrativă este rectocolita ulcerohemoragică — are loc un proces de plasmexodie, similar celui din arsurile cutanate. Alături de proteine, pe această cale se mai pierd apă și electroliți, situație care explică unele aspecte clinice din această afecțiune. Disruperea mucoasei tubului digestiv pune conținutul chimic și biologic intestinal în contact nemijlocit cu capilarele din submucoasă, prin care se pierd substanțele menționate. În afară de aceasta, în afecțiuni ulcerative pot avea loc și procese de secreție glandulară spontană, în funcție de tipul afecțiunii, secreții prin care de asemenea se pierd importante cantități de apă și electroliți.

În afecțiunile asociate cu hipertensiune limfatică (în special pericardita constrictivă și limfagiectazia intestinală idiopatică), are loc ruperea capilarelor limfatice din submucoasa intestinală (mai ales axul vilozitar), cu deversarea conținutului limfatic în lumenul tractului digestiv. Limforagia se manifestă prin deficit lipoproteic și limfatic (limfopenie), situație de regulă observată în limfangiectazia intestinală idiopatică.

În afecțiunile ce interesează peretele intestinal (edem, infiltrate inflamatorii conjunctive sau neoplazice etc.), are loc disrupția joncțiunilor dintre enterocite, mai ales în

regiunea polului bazal, adică în zona unde fiziologic funcţionează procesul de „pompă intestinală“ (Na^+, glucoză, apă etc.). Prin interstiţiile respective se vor pierde lichide electrolitice, aminoacizi, vitamine şi glucoză. Aceste afecţiuni se asociază frecvent cu hiponatremie, hipoproteinemie, hipovitaminoze diverse etc.

Cele trei mecanisme care participă la procesul de exsudaţie de obicei se intrică, cea mai frecventă fiind asocierea mecanismelor intraparietale (edem şi infiltraţii diverse) cu cele ale mucoasei (exulceraţii, descuamări rapide ale enterocitelor, aşa cum se întîmplă în enteropatia glutenică etc.). Cota de participare a acestor mecanisme în manifestările metabolic-nutriţionale este medie, pe primul plan situîndu-se tulburările de absorbţie, respectiv, de tranzit intestinal. Uneori însă, în afecţiuni extinse (rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, limfoame intestinale, enteropatia glutenică), tulburările metabolic-nutriţionale pot deveni foarte severe, induse în primul rînd de procesele exsudative intestinale. În boli cu disrupere limfatică mare (limfangiectazia intestinală, adenopatii tumorale etc.), limforagia duce la manifestări metabolic-nutriţionale severe, pe primul plan situîndu-se hipoproteinemia, limfopenia, scăderea maselor musculare, edemele membrelor inferioare, epanşamentele diverselor seroase. Aceste manifestări clinice apar precoce şi, pe măsură ce afecţiunea progresează, ele se accentuează, avînd implicaţii denumite trofopatice, greu de influenţat terapeutic. Aceasta înseamnă extinderea deficitului proteic pînă la nivel celular, cu diminuarea cantitativă a tuturor enzimelor şi cu scăderea calităţii lor funcţionale. Glandele endocrine şi epiteliul mucoasei intestinale vor fi printre primele afectate, ducînd la malabsorbţie severă şi la implicaţii endocrine extinse.

Diareea

Diareea poate fi definită ca tratarea necorespunzătoare a apei şi electroliţilor la nivelul întregului tract digestiv, fie ca expresie a unui aport crescut de apă în lumen, fie a unui tranzit intestinal exagerat, fie cel mai frecvent datorită ambelor mecanisme. Din această definiţie rezultă două aspecte fundamentale întîlnite în diareile acute şi cronice:

— dereglarea sau depăşirea funcţiilor compensatorii de absorbţie a apei la nivelul colonului ascendent, ca expresie a unei cantităţi sporite de lichide ce ajung în această zonă, situaţie care duce la apariţia scaunelor neconsistente;

— exagerarea funcţiei motorii entero-colonice, fapt care determină un număr sporit de scaune, în funcţie de etiologia diareei şi de reactivitatea plexurilor autonome şi a sistemului nervos vegetativ (27).

Din aceste considerente în definirea sindromului diareic, indiferent dacă este acut sau cronic, este obligatorie asocierea scaunelor mai apoase, cu creşterea numărului acestora în interval de 24 ore.

În capitolele precedente s-a menţionat că volumul şi compoziţia în apă a scaunului depind de obiceiurile alimentare specifice. În zonele noastre geografice volumul scaunului în 24 de ore este de 180—200 g, din care apa reprezintă peste 90%. Dacă alimentaţia este mai bogată în celulozice, volumul scaunului este 250—300 g/24 ore. Tubul digestiv „tratează“ în 24 ore aproximativ 9—10 l apă, în cea mai mare parte reprezentată de secreţiile digestive (gastro-bilio-pancreatice), precum şi o mai mică parte de apă din ali-

mente. Sistemele sfinctero-valvulare de la nivelul pilorului, valva ileocecală şi zona ano-rectală, precum şi reflexele interdigestive reglează tranzitul adecvat al apei în diferitele segmente digestive, iar interrelaţiile neurohormonale dintre ansele intestinului subţire, precum şi cele entero-colonice favorizează, la diversele niveluri ale tubului digestiv, o absorbţie corespunzătoare a apei şi a elementelor pe care aceasta le conţine. Astfel, un aport sporit de apă exogenă, cum se întîmplă la diabetici (diabetul pancreatic şi diabetul insipid), nu este urmat de diaree, deoarece contracţiile ritmice ale sfincterului piloric fac ca apa evacuată de stomac să nu depăşească posibilităţile de absorbţie intestinală. De asemenea blocarea mai îndelungată a apei în intestinul subţire, datorită închiderii mai prelungite a valvei Bauhin, favorizează o absorbţie normală a apei. Capacitatea de absorbţie a apei în cec şi colonul ascendent poate merge pînă la 2 l, deşi în condiţii fiziologice este de 1 l/24 ore.

În schimb, la ileostomizaţi, bolnavii cu anastomoză ileotransversă, precum şi la cei supuşi chirurgiei gastrice la care s-a efectuat desfiinţarea sfincterului piloric, apa este tratată deficitar la nivelul tubului digestiv şi se poate instala sindromul diareic.

Dinamica fiziologică a apei este foarte activă la nivelul jejunului, unde au loc transferuri hidrice în dublu sens: insorbţie şi exsorbţie (Code, 1972). Ori de cîte ori există o stare hiperosmolară în lumenul jejunal (de exemplu după consumul de sare sau glucide concentrate), apa este deplasată pasiv din interstiţiile celulelor peretelui intestinal şi din spaţiile extravasculare ale organismului către lumenul intestinal, iar expansiunea isoosmotică a plasmei circulante compensează rapid această situaţie, deşi volumul activ plasmatic este „contractat". Din contră, în situaţiile de hipoosmolaritate intraluminală se produce o hiperabsorbţie compensatorie de apă, în special în jejun, situaţie ce duce la hemodiluţie temporară. Din aceste date reiese că leziunile ce interesează jejunul împiedică corectarea condiţiilor hiper- sau hipoosmolare din lumen, situaţie care favorizează apariţia diareei, dacă nu intervin mecanisme compensatorii. Sechestrarea apei în intestin, expresie a unor dereglări funcţionale sau a unor leziuni minime ileocecale, favorizează hiperperistaltica intestinală, care diminuează şi mai mult contactul mucoasă-apă în sectoarele distale de absorbţie. Aceste mecanisme, frecvent întîlnite în practica medicală, justifică o mare parte din diareile acute sau cronice neinfecţioase, descrise sub denumirea de *diarei osmotice*, a căror cauză este intraluminală şi din al căror mecanism nu lipseşte şi hipermotilitatea intestinală.

Cantitatea de apă exsorbită pasiv în lumenul jejunal în aceste condiţii creează posibilitatea izoosmolarităţii cu plasma, la început prin prezenţa sa izolată în intestin, apoi prin asocierea în procesul de exsorbţie cu Na^+. Se ştie că intestinul subţire nu poate asigura integral un gradient de presiune cu Na^+ din sînge decît prin intermediul apei. Concentraţia Na^+ este la început la 120 mEq/l, apoi de 140 mEq/l, deci, izotonă cu cea plasmatică, însă odată ajunsă în jejun, această soluţie salină izotonă este diluată, de obicei la jumătate cu conţinutul intraluminal bogat în substanţe neresorbabile în sectorul respectiv, ajungîndu-se la o concentraţie de Na^+ în medie de 70 mEq/l. Complexul substanţă neabsorbabilă plus apă sodată rămîne astfel izoto-

nic cu plasma. Consecinţa va fi că substanţa neabsorbabilă împiedică absorbţia sodiului şi, în funcţie de diverse alte exsorbţii intestinale la alte niveluri, poate depăşi posibilitatea de finisare a acestui proces la nivelul cecului şi colonului ascendent. Volumul intraluminal este menţinut relativ constant sau uşor scăzut, fapt care va duce la apariţia diareei. Efecte osmotice produc şi substanţele alimentare insuficient transformate de secreţiile bilio-pancreatice, aşa cum se întîmplă în tulburările de maldigestie globală (celiakie) sau selectivă (amidon şi în special derivatele sale). De asemenea, leziunile mucoasei intestinale asociate cu malabsorbţie favorizează creşterea conţinutului intraluminal în substanţe neabsorbabile, care apoi sînt diluate prin procese osmotice.

Un exemplu foarte curent întîlnit la copii şi la adulţi este diareea osmotică prin intoleranţă la lactoză, ca expresie a deficitului de activitate lactazică de la nivelul „marginii în perie“ (28). Cantitatea crescută de lactoză în lumenul intestinal atrage apa din intestin, care este exsorbită în lumen, mărind volumul conţinutului. Distensia peretelui jejunal favorizează prin mecanoreceptori depolarizarea electrică a fibrelor musculare longitudinale intestinale şi ca urmare este activată contractilitatea intestinală.

Studiile experimentale nu sînt convergente în a sublinia aspectul „de apărare“ prin propulsarea distală a conţinutului iritant jejunal, sau „de compensare“ prin predarea acestui conţinut zonelor distale, unde are loc degradarea bacteriană parţială a lactozei. Un caracter fundamental al diareilor osmotice este că acestea dispar dacă se elimină cauza, deci sînt tranzitorii. Un alt exemplu clinic de diaree osmotică este diareea după săruri de Mg (citrat, sulfat) sau de Na (sulfat) folosite ca purgative. Mecanismul de acţiune al acestor purgative este cel osmotic, combinat cu stimularea contracţiilor peristaltice intestinale (6).

Alături de mecanismul osmotic, la baza diareei se află, numai în condiţii patologice, mecanismul secretor. Acest mecanism este determinat în patologie de două situaţii:

— Stimularea secretorie ionică la nivelul epiteliului intestinal, ca efect al acţiunii biochimice a unor toxine cu mare patogenitate (vibrion holeric sau Escherichia coli neinvaziv) asupra funcţionalităţii mesagerilor enterocitari (30, 35). Acestea inversează circuitul apei şi al unor electroliţi, pe care îi îndreaptă către lumenul intestinal, datorită interferenţei cu cAMP, adenilatciclaza şi prostaglandinele (mesageri intracelulari de categoria a II-a). Dirijarea apei şi a unor electroliţi are loc şi în condiţii de post, fapt care o diferenţiază net de diareile osmotice, în care efectele dispar după eliminarea substanţei neabsorbabile. Electroliţii implicaţi în acest proces masiv de exsorbţie a apei sînt clorul, bicarbonatul şi sodiul. Procesul de absorbţie a glucozei şi aminoacizilor este nealterat, iar studii exigente privind morfologia mucoasei intestinale nu arată nici o modificare. Situaţia este relativ asemănătoare în contaminările intestinale cu germeni secretanţi de toxine, dar fără invazia mucoasei sau a corionului mucoasei. Efectul final este o pierdere enormă de apă şi anumiţi electroliţi (între 10—20 l lichide/24 ore), iar consecinţa terapeutică a acestor studii este că înlocuirea cantităţilor de apă şi electroliţi pierduţi reprezintă un gest terapeutic patogenetic de maximă importanţă pentru salvarea bolnavului. În afară de vibrionul holeric şi unii germeni din grupul

Escherichia coli, sînt citaţi în prezent şi alţii cu efecte similare în special din grupul Salmoneelor (30, 35).

Efecte secretorii la nivelul mucoasei întregului intestin generează şi sărurile biliare deconjugate, prin mecanisme chimice directe şi, parţial, prin blocarea proceselor de absorbţie la nivelul vilozităţilor. Diareile de acest tip mai poartă denumirea de diarei coleretice. Unii autori consideră că acest mecanism este independent de cel osmotic în determinarea diareei, dar cercetări din ultima vreme confirmă interrelaţia dintre procesele patologice mucoase şi parietale şi prezenţa în lumen a sărurilor biliare dehidroxilate.

Efecte secretorii sînt prezente şi în enteritele alergice sau în cazul participării intestinale în cadrul alergiei sistemice.

— Condiţiile patologice asociate cu creşterea presiunii osmotice în vasele din peretele intestinal (intestin subţire şi colon), ca expresie a unor leziuni la acest nivel, fie parţiale la nivelul mucoasei (rectocolita ulcerohemoragică), fie globale (neoplazii, boala Crohn colonică etc.), determină de asemenea diarei de tip secretor. Inflamaţia şi edemul din submucoasă şi peretele intestinal favorizează secreţia de constituenţi plasmatici în lumenul intestinal, fie prin disruperea joncţiunilor celulare, fie prin soluţiile de continuitate determinate. Mecanismele motorii sînt de regulă asociate acestui tip de leziuni, astfel încît în leziunile extinse ale colonului (sediul absorbţiei finale a apei), prin motilitate exagerată, devin complet ineficiente procesele de adaptare. Acest proces hipersecretor se calchează în mare măsură cu cel de exsudaţie intestinală, descris la capitolul respectiv. Motilitatea intestinală exagerată, prin reflexele jejuno-colonice şi ileo-colonice, precum şi prin mecanisme hormonale (glucagon, motilină, VIP etc.), contribuie la producerea unor mari depleţii hidro-electrolitice (2).

Funcţia motorie entero-colonică exagerată reprezintă o parte constituentă patogenetică obligatorie în apariţie şi întreţinerea diareei. Din păcate studiile consacrate acestui aspect sînt încă contradictorii, datele experimentale nefiind superpozabile celor întîlnite la om. Astfel, este descrisă o hipotonie a musculaturii circulare din intestinul subţire, o stare de tonus exagerat în intestin şi colon şi o peristaltică exagerată, ca expresie a dereglării potenţialului electric de membrană musculară, precum şi a modificării funcţiei receptorilor celulari, care au un prag de excitare scăzut. Componenta motorie din diareile acute şi cronice experimentale la cîine arată şi o incompetenţă sfincteriană la nivelul joncţiunilor gastro-duodenale, ileocecale şi la nivelul sfincterului anal, în sensul necoordonării dinamicii acestora şi uneori al unei hipotonii sfincteriene. Lipsa de ritmicitate a eliminărilor conţinutului gastric, duodenal, jejuno-ileal şi colonic determinată de factorii hormonali — reflecşi, contribuie la tratarea necorespunzătoare a apei de-a lungul întregului tract digestiv. Toate aceste condiţii de hipermotilitate intestinală şi dezordini sfincteriene, adăugate mecanismelor osmotice şi secretorii, se întîlnesc în afecţiunile difuze ale intestinului subţire sau colonului, cum ar fi: boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică, disbacteriile intestinale, diverticuloza colonică, limfoame etc. Componenta motorie izolată poate fi rareori responsabilă de unele tulburări nutriţionale în: hipertiroidii, hipoparatiroidii, nevroze cu componenţă vagală, boala Addison etc. Un exemplu al intricării componentei moto-

rii cu cea secretorie o reprezintă neuropatia diabetică, care afectează uneori plexurile intramurale Meissner și Auerbach. În aceste condiții are loc o stază intestinală segmentară, propice pentru disbioza localizată, care apoi se poate extinde, generînd hiperperistaltism în segmentele intestinale neafectate de neuropatia mienterică diabetică, iar în ansele cu stază procese secretorii intense, care nu pot fi compensate prin absorbția complementară la nivelul cecului și ascendentului.

În marea majoritate a cazurilor diareile acute și cronice au mecanisme mixte: osmotice, secretorii și motorii. În situațiile acute, depinzînd de factorul cauzal, fenomenele osmotice sau secretorii sînt inițiatoare, iar cele motorii intră repede în circuit. În aceste condiții este de semnalat, de asemenea, și scăderea pragului de excitabilitate a receptorilor celulari musculari și a plexurilor Meissner și Auerbach, care răspund prompt prin peristaltism exagerat la excitații osmotice, chimice și electrice. În afecțiunile organice cronice, diareea cronică are de asemenea mecanisme mixte, pe parcurs predominînd unul sau altul din acestea. Pierderile de electroliți în tubul digestiv sînt variabile în dinamica diareilor acute și cronice. K^+ este mai bine conservat în lumenul colonic, astfel că la un volum mare al conținutului intraluminal, cantitatea de K^+ eliminată prin scaun este foarte mare. Na^+ este un cation bine conservat de organism, în absorbția acestuia intervenind și aldosteronul, precum și funcția de păstrare renală a Na^+. Dar în condițiile unui tranzit intestinal rapid nu mai este timp suficient pentru absorbția Na^+, care se va pierde în cantități mari prin scaun. Hiponatremia apare însă mai tardiv, datorită reabsorbției renale accentuate a acestui cation. Bicarbonatul (HCO_3^-) este pierdut de obicei în mari cantități în scaun, contribuind la starea de acidoză, care este prezentă în diareile cronice severe. Dar, după cum afirmă Fordtran, același bolnav poate prezenta variate valori ale electroliților fecali și serici, precum și ale pH-ului sanguin și tisular în faze similare ale aceleiași boli asociate cu diaree. Cel mai frecvent există o acidoză metabolică, la care contribuie și catabolismul accentuat al proteinelor și hidrocarbonatelor, care pune în libertate acizi aminați și acid lactic, acid piruvic etc. Alteori, datorită dinamicii existente între H^+ din celule și interstițiu, ce se vor elimina în intestin în schimbul HCO_3^- care trebuie reținut, se instalează o alcaloză metabolică. Aceste date au mare importanță în stabilirea terapiei afecțiunilor asociate cu diarei acute sau cronice, care trebuie obligator ghidată de ionograma serică, fecală și pH-ul sanguin. Tratamentul patogenetic, primul care trebuie instituit, trebuie verificat și pe parcurs prin evaluarea parametrilor amintiți. Tratamentul etiologic și simptomatic, urmează în faza a doua a indicațiilor terapeutice din diareile acute și cronice, deoarece prin deplasările enorme de apă și electroliți spre lumenul intestinal pot surveni complicații grave ce pot periclita viața bolnavului. Sindromul diareic acut și cronic reprezintă o constatare clinică frecventă, cu o fiziopatologie complexă de a cărei înțelegere depinde tratamentul corect al SMED.

Expresia clinică a mecanismelor SMED

Fiziopatologia malabsorbției nu poate fi disociată de simptomatologia clinică corespunzătoare, cu atît

mai mult cu cît tratamentul are o puternică pondere fiziopatologică (42).

Clinica SMED este dominată de două grupe de simptome şi anume:

— unele determinate de boala digestivă de bază, generatoare a SMED,

— altele reprezentînd efectele SMED la nivelul întregului organism.

Intricarea simptomatologiei digestive şi generale este atît de variată încît uneori este dificil de distins cauza digestivă a SMED. Depinde de pregătirea, răbdarea şi pasiunea medicului pentru ca acest grup de afecţiuni să fie analizat din toate punctele de vedere, începînd cu anamneza, antecedentele, istoricul detaliat al afecţiunii, examenul obiectiv (42).

Nu rare ori sînt sugerate, încă din anamneză, o serie de date concludente pentru diagnostic. Astfel, apariţia aceloraşi simptome la rude de gradul I, poate fi sugestivă pentru unele afecţiuni cu caracter genetic sau pentru anumite condiţii igienice ce favorizează contaminări parazitare, microbiene, fungice etc. pentru mai multe persoane care coabitează. Zona geografică din care provine pacientul are de asemenea o mare importanţă practică, regiunile tropicale prezentînd un procent ridicat de sprue tropical, parazitoze diverse etc. Bolnavii care au făcut deplasări în aceste zone pot prezenta simptome digestive dominate de tulburări de tranzit, determinate fie de contaminări diverse din zona vizitată, fie de schimbarea obiceiurilor alimentare *(„traveller's diarrhea")*.

Vîrsta la care apar simptomele digestive are de asemenea importanţă particulară. Instalarea în copilărie a unor tulburări de tranzit intestinal, intoleranţe alimentare, întîrzierea în creştere etc. pot fi sugestive pentru o afecţiune cu caracter genetic (deficit de lactază în mucoasa intestinală, agamaglobulinemie, aminoacidurie etc.). Apariţia de scaune diareice după anumite alimente, asociate eventual cu manifestări cutaneo-mucoase, poate pleda pentru o enteropatie alergică.

Antecedentele digestive ale bolnavilor pot prezenta de asemenea o importanţă diagnostică. Astfel unele intervenţii pe sfera digestivă (chirurgia gastrică în general) pot determina suferinţe intestinale şi SMED prin mecanisme complexe. Toxiinfecţiile alimentare repetate pot duce la deficienţe enzimatice intestinale, precum şi la procese de disbioză. În aceeaşi situaţie se poate ajunge şi prin consumuri abuzive, neindicate, de antibiotice cu spectru larg (tetraciclină, cloramfenicol, neomicină etc.) sau alte droguri. Consumul abuziv de etanol poate justifica SMED, prin componenta pancreatică, hepato-biliară şi leziuni duodeno-jejunale. În unele boli de colagen (sclerodermia) şi boli dermatologice, malabsorbţie exprimă afectarea intestinală.

În cazuri bine conturate din punct de vedere nosologic simptomatologia este relativ specifică afecţiunii respective. Astfel, în bolile intestinale difuze predomină tulburările de tranzit, diareea moderată sau severă, precedată de crampe, tulburările dispeptice diverse (balonări abdominale postprandiale, meteorism, intoleranţe alimentare), durerile localizate sau difuze (cei 3 D: diaree, dispepsie, dureri). Afectarea predominant jejunală se manifestă prin sindromul jejunal, care apare precoce după mese şi este caracterizat prin ameţeli, transpiraţii, paloare, tahicardie, balonări abdominale (Fodor O., 1970). Aceste fenomene pot ajunge pînă la stare de şoc. Cînd aceste afecţiuni se asociază cu exsu-

dație abundentă, volumul scaunului colectat este destul de mare, depășind de obicei 500 ml în 24 ore. Scaunele diareice din enteropatiile difuze apar în tot timpul zilei, de multe ori și noaptea. În bolile pancreatice cronice diareea este mai puțin evidentă, dar frecvent scaunele sînt voluminoase, gri-galbene, sticloase, aderente, nelegate (seatoreice). Pe primul plan însă sînt simptomele dispeptice și dureroase, cu iradiere caracteristică a durerii. În SMED, care urmează unor intervenții pe tubul digestiv (rezecții gastrice cu sau fără vagotomie, rezecții intestinale sau colonice etc.), tulburările de tranzit intestinal apar de asemenea pe primul plan, intoleranțele alimentare sînt numeroase, dar de obicei lipsește durerea. În bolile intestinale segmentare (boala Crohn, tuberculoza ileocecală, boala Whipple, ansa oarbă, diverticulii etc.), la debut tulburările dispeptice sînt pe primul plan, pe parcurs însă pot deveni dominante simptomele asociate cu durerile și diareea, avînd intensități variabile. Durerile sînt de obicei localizate, în funcție de segmentul intestinal afectat, spre deosebire de enteropatiile difuze în care durerile sînt iradiate în tot abdomenul. Apariția durerii abdominale condiționată de alimentație este întîlnită în sindromul de ischemie intestinală, de obicei la persoane peste 60 de ani. În bolile intestinale cu componentă net funcțională (intestin iritabil), simptomatologia este dominată de diaree, dependentă în primul rînd de factorii nervoși-vegetativi, diaree care survine de regulă în timpul zilei, mai ales dimineața și nu este urmată de atenuarea durerilor. Ulterior, se adaugă și unele intoleranțe alimentare (lapte în special). În unele situații particulare (holeră, stări holeriforme pancreatice recidivante), pe primul plan se situează numărul extrem de mare de scaune, cu pierderi enorme de lichide și electroliți, în medie 10 l/24 ore. În tumorile tubului digestiv, simptomatologia locală poate fi săracă sau redusă și exprimată la început prin simptome necaracteristice, pe primul plan fiind fie tulburările dispeptice (cancerul gastric), fie diareea (cancerul intestinal), fie ambele. În schimb, starea generală se deteriorează ireversibil (42).

Examenul obiectiv poate da informații foarte prețioase pentru precizarea diagnosticului, atît în ceea ce privește semnele digestive, cît mai ales cele generale. Astfel la nivelul abdomenului, în stadiile incipiente ale acestor afecțiuni, semnele obiective sînt relativ sărace. Durerea localizată la presiune, de obicei în zona periombilicală, poate fi sugestivă pentru o afecțiune intestinală (λ dureros la bifurcația aortei în enteropatiile difuze — Fodor O., 1970). În stenozele intestinale (boala Crohn, neoplazii etc.) se observă desenul peristalticii intestinale în amonte de zona afectată, iar la auscultație se percep de multe ori zgomote hidroaerice. Distensia mare abdominală postprandială este prezentă în bolile pancreatice, intestinale, gastroduodenale. Palparea unor mase tumorale abdominale, cu diverse localizări se întîlnește în cancere digestive, în adenopatii abdominale de diverse cauze, în conglutinarea unor anse intestinale determinată de procese peritoneale etc. De asemenea, palparea unor anse ileale sau jejunale, cu senzația de tranzit hidroaeric periodic în zona palpată, sugerează o afecțiune infiltrativă localizată (boala Crohn, limfoame etc.) Asocierea la aceste semne obiective a unor modificări în zona perianală (fistule, excoriații, ulcerații etc.), mai ales

asociate cu diaree, poate indica diagnosticul de boală Crohn.

De mare importanță diagnostică sînt datele obiective generale, care asociate celor digestive, subiective și obiective, măresc șansele cel puțin pentru stabilirea etapei de sindrom și parțial a tulburărilor fiziopatologice ce-l caracterizează. Această situație este manifestă în SMED global și mai puțin evidentă în SMED selectiv. Astfel în SMED global cele mai multe simptome clinice generale, subiective și obiective, total sau parțial asociate, sînt consecința steatoreei și a creatoreei prezente constant în aceste condiții. Astenia fizică (mai ales musculară) și psihică, relativ permanentă, este determinată de deficiențe în asimilația proteică, care treptat duc la diminuarea marcată a sintezelor hepatice de proteine, privînd organismul de un element biologic de primă importanță pentru menținerea homeostaziei tuturor sectoarelor de activitate. Alături de astenie, anorexia este un semn subiectiv, care exprimă consecința unui complex de factori: absorbția unor substanțe toxice din intestin (indol, scatol, grupări fenolice etc.), autointoxicația organismului, dereglarea secundară a funcțiilor vegetative, deficiențe secretorii ale glandelor digestive. Anorexia poate fi selectivă în neoplazii (gastrice, pancreatice, intestinale), sau neselectivă în boli pancreatice și intestinale. Alături de deficitul de asimilație proteică (absorbție și sinteze deficitare, exsudație intestinală proteică cu catabolism crescut), anorexia deține un rol foarte important în accentuarea fenomenelor de malasimilație proteică. În această privință medicul are responsabilitatea de a cîntări cota componentelor importante ale malasimilației, uneori deficitul de aport exogen prin anorexie contribuind mai mult decît alți factori la agravarea SMED. Pot fi întîlnite afecțiuni aparent minore ca tablou clinic, în care diminuarea apetitului este disproporționată și induce fenomene severe de malasimilație proteică. Cele mai afectate vor fi masele musculare, mai ales cele de la rădăcinile membrelor și activitățile enzimatice și hormonale exocrine și endocrine, care folosesc larg substratul albuminic. Acesta este unul din motivele importante care limitează capacitatea de efort fizic și psihic al bolnavilor cu SMED global. La copii, ca urmare a malasimilației proteice apar întîrzieri sau opriri în creștere, iar la adulți scăderea ponderală, care reprezintă efectul unor mecanisme complexe, parțial menționate anterior, la care colaborează larg și sectorul endocrin, în special prin fenomene de panhipopituitarism. După gradul deficitului ponderal raportat la greutatea ideală, denutriția din cadrul SMED a fost împărțită la noi în 3 grade (Gheorghescu B., 1975): ușoară (deficit ponderal pînă la 6%), moderată (deficit ponderal pînă la 12%) și severă (deficit ponderal pînă la 20%). Asociate deficitului mare proteic, apar tulburări endocrine, diverse în funcție de vîrstă și sex: impotență, sterilitate, metroragii, hipotrofie testiculară și ovariană, hipotiroidie, hipopituitarism, insuficiență suprarenalină etc. În stadii avansate, cînd nivelul albuminelor serice scade sub 2 g/100 ml, pot apare edeme carențiale, la început la membrele inferioare (albe, moi, nedureroase), presacrat, cu caracter extensiv, mergînd pînă la edeme generalizate. Foarte rar, ca expresie a malasimilației proteice excesive, pot apărea epanșamente lichidiene, sărace în proteine, în cavitatea abdominală și pleurală. În această etapă situația bolnavului este foarte gravă, ținînd seama de

faptul că deficitul proteic excesiv duce la o suferință organică „trofopatică", caracterizată prin diminuarea funcțiilor, în special a glandelor endo- și exocrine din diversele sectoare. O expresie elocventă a acestei situații o reprezintă afectarea hepatică (steatoza hepatică), pancreatică (reducerea dimensiunilor pancreasului), suprarenaliană (atrofie) etc., care induc un veritabil cerc vicios, prin alterarea și mai mare a funcțiilor digestive și generale ale organismului.

Evaluarea pierderilor fecale de proteine nu prezintă interes particular diagnostic, deși steatoreea severă se asociază de regulă cu creatoree. De asemenea, deși steatoreea este constatarea paraclinică cea mai comună în SMED global, totuși manifestările deficitului proteic domină starea clinică generală subiectivă și obiectivă a bolnavului. Manifestările digestive pot fi de minoră importanță și totuși fenomenele de malasimilație proteică să fie majore. Această situație se întîlnește de obicei în afecțiunile digestive asociate cu exsudație proteică (boala Ménétrier, limfangiectazia idiopatică, polipoza intestinală, boala Crohn etc.). De regulă însă creatoreea se asociază cu steatoree, inducînd tulburări nutriționale severe.

Un efect secundar hipoproteinemiei moderate și severe, determinat de scăderea presiunii oncotice, este eliminarea cu întîrziere a apei, fenomen denumit opsiurie și caracterizat prin diureză predominant nocturnă, după consumul lichidelor în timpul zilei. La această situație contribuie de asemenea dereglările endocrine severe, în special cele ale hipofizei și suprarenalelor. Incapacitatea organismului de a reține apa contribuie la scăderea volumului plasmatic și al hidratării celulare.

Malasimilația grăsimilor — componente alimentare fundamentale — se traduce clinic prin semne și simptome determinate în special de deficitele vitaminelor liposolubile și ale calciului. Această situație apare relativ tardiv în evoluția steatoreei, probabil datorită posibilității activării vitaminei D din piele de către razele ultraviolete solare.

Numeroase studii arată deficiențe în absorbția vitaminei D și calciului după rezecțiile gastrice. În ciuda faptului că steatoreea este mai mare în pancreatitele cronice decît în enteropatiile difuze, deficiențele în absorbția calciului și vitaminei D nu sînt manifeste nici clinic, nici biologic. Această situație nu este clarificată din punct de vedere al mecanismelor patogenetice. Deficitul de vitamină D, asociat cu deficitul de calciu, induce fenomene de hiperparatiroidism secundar, care determină apoi mobilizarea calciului, fosforului și fosfatazei alcaline din oase. De aceea, în stările de malabsorbție globală calcemia și fosforemia pot fi normale sau crescute, în ciuda faptului că absorbția calciului este scăzută, cu condiția ca nivelul magneziului seric să fie normal. Consecința va fi apariția de manifestări clinice din partea sistemului osteoarticular, din care cele mai frecvente sînt osteoporoza și osteomalacia, precum și colapsul vertebral cu expresia radiologică bine cunoscută. Bolnavii pot prezenta dureri osoase difuze sau localizate, în funcție de gradul demineralizării și localizarea majoră a acesteia. Afectarea sistemului osos, prin decalcificare poate duce la diverse fracturi spontane, sau la solicitări sau traume minore, precum și la deformări osoase. Consolidarea fracturilor este deosebit de dificilă și îndelungată. În această fază tardivă de ostoporoză și osteomalacie,

calcemia scade și ca urmare semnele Chvostek și Trousseau sînt pozitive. Malasimilația calciului poate determina manifestări clinice de tetanie tipică, mergînd pînă la convulsii, acroparestezii, excitabilitate crescută neuromusculară, toate aceste manifestări fiind mai evidente și mai grave dacă deficitul absorbției calciului este asociat cu deficitul de absorbție a magneziului.

Un fenomen frecvent întîlnit în enteropatii difuze sau localizate (boala Crohn, boala Whipple, rectocolita ulcerohemoragică etc.) este apariția fenomenelor reumatoide, al căror mecanism este încă nesatisfăcător explicat. Se discută mecanismele autoimune, hipoxia, anomaliile dinamicii calciului și vitaminei D etc. Fenomenele reumatoide se întîlnesc de obicei în cazul cînd malasimilația lipidică se asociază cu malasimilația proteică.

Tegumentele și mucoasele pot prezenta unele modificări în aceste afecțiuni, de obicei sugestive pentru potențialul evolutiv sever. Printre acestea menționăm: rash-uri cutanate, urticarii, eczeme, manifestări herpetiforme, eritem nodos, iar uneori iridociclite și keratite (de obicei în boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică). Diagnosticul acestor modificări este dificil, dacă simptomele digestive nu au o expresie clinică evidentă. În aceste condiții se pune problema dacă nu este vorba de o afecțiune dermatologică (dermatită herpetiformă, eczemă, During, Kapossi etc.) cu interesare intestinală secundară, sau o boală de colagen cu aceleași implicații (frecvent sclerodermia).

Deficiențele în absorbția vitaminei A se manifestă în primul rînd prin semne cutaneo-mucoase și senzoriale. Unul din semnele comune este hipercheratoza foliculară cutanată, mai ales la nivelul extremităților, cu extensie la tegumentele întregului organism, care se manifestă prin descuamări în zonele afectate, în special la nivelul palmelor, plantelor, feței dorsale a mîinilor. Simptomatologia cutanată este asociată de regulă cu tulburări nutriționale moderate sau severe, deci, cu deficit ponderal și hipoproteinemie. Deficitul ponderal lipsește la bolnavii cu ciroză biliară primitivă sau secundară, în aceste condiții asimilația proteică fiind acceptabilă. La nivelul mucoaselor simptomatologia constă în uscăciune, resimțită la nivelul globilor oculari și cavității bucale. Din acest motiv suprainfecțiile mucoaselor, mai ales fungice, sînt frecvente la nivelul cavității bucale. Tîrziu, în dinamica deficitului de vitamină A apar tulburări senzoriale, oculare în primul rînd, ca urmare a rolului acestei vitamine în formarea pigmentului retinian. Tulburările de vedere se manifestă prin slaba adaptare la întuneric, precum și prin fenomene de xeroftalmie. Manifestările mucoase și senzoriale ale carenței de vitamină A apar relativ tîrziu în steatoree, probabil datorită marilor rezerve de vitamină A pe care le are organismul. Un bun criteriu diagnostic și terapeutic al deficitului de vitamină A este reprezentat de dozarea carotenului seric.

Deficitul vitaminei K apare de asemenea relativ tardiv după debutul steatoreei, fapt explicat prin asocierea frecventă, în afecțiunile cu steatoree, a disbiozei intestinale, condiție care favorizează parțial sinteza vitaminei K (Branborg L. L., 1977). Malabsorbția vitaminei K, similar celei a vitaminei D, se întîlnește frecvent în bolile intestinale asociate cu steatoree și extrem de rar în pancreatitele cronice. Această situație este explicată prin rolul florei microbiene în mecanismele pato-

genetice ale SMED din bolile intestinale și absența sau rolul redus al acestui factor în pancreatitele cronice. Deficitul de vitamina K se manifestă în primul rînd prin tulburări de coagulare, determinate de scăderea activității protrombinice. Prin testul Koller (injectare de vitamina K timp de 3 zile) se poate diferenția deficiența de vitamină K din boli intestinale de cea întîlnită în bolile hepatice cronice, în acestea din urmă hipoprotrombinemia nemodifcîndu-se după administrarea parenterală a acestei vitamine. Hemoragiile determinate de carențele absorbției vitaminei K se manifestă în special prin echimoze la nivelul tegumentelor membrelor, apărînd după traumatisme minore, uneori și spontan. De asemenea se pot asocia și alte tipuri de sîngerări ca: epistaxis, gingivoragii, hematurii și uneori hemoragii digestive. În general aceste hemoragii răspund la tratamentul cu doze mari de vitamină K, cu excepția situațiilor în care există o hepatopatie concomitentă, sau dacă ficatul este afectat în cadrul fazei trofopatice, de obicei ireversibilă a SMED.

Vitamina E este de asemenea slab reprezentată în sînge în SMED cu steatoree moderată sau severă, fiind relativ precoce interesată în dinamica acestui sindrom (Losowsky M. S., 1974). Rolul metabolic al acestei vitamine este încă neclar și de aceea simptomatologia clinică a malabsorbției vitaminei E este relativ destul de confuză. Se atribuie acestei vitamine un rol în troficitatea gonadelor, unii autori descriind în aceste condiții hipotrofia ovariană și testiculară. Cert este însă că majoritatea cercetărilor subliniază scăderea precoce a vitaminei E în ser, în fazele incipiente ale enteropatiilor cronice, fără a se cunoaște exact semnificația acestui fenomen. Deci, hipovitaminemia E este un „marker" prețios al malabsorbției.

Deficiențe în absorbție glucidelor, izolate sau cuplate cu cele ale absorbției grăsimilor și proteinelor, deși pot fi relativ obiectivizate cu unele teste de laborator (d-xiloză, hiperglicemia provocată, proba cu lactoză, radiorespirometrie etc.), sînt foarte greu de evidențiat în scaun. Malasimilația glucidelor are o simptomatologie proprie relativ săracă în bolile cu SMED global și este mai ușor de evidențiat în malabsorbția selectivă (lactoză, glucoză, galactoză, fructoză etc.). Contribuția deficiențelor hexozice în contextul clinic al SMED este greu de evidențiat, dar această situație explică perturbarea metabolismelor intermediare și limitează foarte mult consumul de energie al organismului. În consecință, deși stările hipoglicemice sînt relativ rar întîlnite în celiachie sau sprue tropical, tulburările nutriționale complexe au cu siguranță și mecanisme legate de metabolismul viciat al hidraților de carbon. La malasimilația acestora contribuie digestia intraluminală scăzută și deficitul de membrană și transport enterocitar, precum și fenomenele de disbioză intestinală pe care le favorizează excesul de glucide în tubul digestiv. Prin intermediul acesteia sînt induse tulburări de tranzit intestinal (diaree osmotică la consumul de glucide sau unele componente ale acestora — lactoză în special), cu pH acid, datorită excesului de acizi organici (lactic, hidroxiacizi grași și acizi biliari). În malabsorbția selectivă a glucidelor (lactoză, fructoză, glucoză, galactoză, trehaloză etc.) nu se întîlnesc tulburări nutriționale, dar uneori, prin teama de alimentație și deficitul aportului exogen, acestea pot fi prezente sub formă ușoară.

Deficiențe în absorbția vitaminelor hidrosolubile sînt frecvent întîlnite în SMED global și uneori în SMED selectiv. Una din constatările clinice frecvente, consecință directă a acestor deficiențe, este anemia. Aceasta poate fi uneori primul simptom revelator al unei afecțiuni digestive asociată cu SMED și pentru stabilirea diagnosticului etiologic al oricărei forme de anemie trebuie investigat și tubul digestiv. Expresia clinică a anemiei din SMED este foarte variată, dar sînt unele aspecte sugestive pentru diagnosticul etiologic. Astfel prezența anemiei asociată cu deficit ponderal, manifestări nevritice sau parestezii, cheiloză, kailonichie poate sugera o afecțiune a tractului digestiv. Etiopatogenia acestor anemii este foarte complexă și de multe ori intricată, contribuind de obicei malasimilația fierului, vitaminei B_{12} și acidului folic.

Malabsorbția fierului, prin leziuni duodenojejunale (în special după chirurgia gastrică), sau pierderile prin microsîngerări determinate de numeroase afecțiuni digestive (ulcer gastric și duodenal, hemoroizi, ulcerații diverse etc.), induc de obicei o anemia hipocromă cu hiposideremie și creșterea capacității de saturație a siderofilinei. Această anemie are deci aspect net hipocrom și microcitar. Rezervele de fier în sectorul medular-osos vor fi scăzute. Hipocromia se asociază frecvent cu hipoproteinemie, dar poate fi întîlnită și izolat. Tratamentul cu fier injectabil reduce mult manifestările clinice și paraclinice ale carențelor de fier.

Deficiențe în asimilația vitaminei B_{12} sînt determinate în special de lipsa de factor intrinsec, lipsa de absorbție ileală, dismicrobism cu consum competitiv al complexului factor intrinsec-vitamină B_{12}, mecanismele cel mai frecvent implicate în această situație. Consecința va fi apariția macrocitozei, hipercromiei și anemiei, megaloblastoza apărînd mai tîrziu. În practică cele mai frecvente cauze sînt rezecțiile gastrice largi, sindromul de ansă oarbă, sprue tropical, afecțiunile ileonului terminal și achilia gastrică din boala Biermer. Unele observații arată că în pancreatitele cronice absorbția vitaminei B_{12} este redusă, sugerînd posibilitatea unei componente pancreatice, care favorizează această absorbție. În favoarea acestor ipoteze vine și observația că administrarea vitaminei B_{12} asociată cu extracte pancreatice favorizează absorbția normală a acesteia în pancreatitele cronice. În această din urmă situație, ca și în alte condiții particulare, elementul genetic și autoimun au de asemenea un rol important. Concentrația vitaminei B_{12} în ser va fi mult scăzută, iar testul Schilling anormal. Din punct de vedere clinic, paloarea tegumentelor, glosita, paresteziile și troficitatea scăzută a fanerelor sînt constatări comune în malabsorbția vitaminei B_{12}. Tratamentul cu vitamină B_{12} reduce evident manifestările clinice și biologice.

Deficiențele în absorbția acidului folic sînt prezente în special în leziunile jejunale (Crohn jejunal, jejunite de diverse etiologii, celiachie, sprue tropical) și sînt mai rare în sindromul de ansă oarbă cu disbacterie asociată. În această din urmă condiție, datorită posibilității florei jejunale de a sintetiza acid folic, absorbția acestuia este normală sau crescută, dacă mucoasa jejunală este relativ normală structural și funcțional. Carența de acid folic se manifestă prin macrocitoză, megaloblastoză, glosită și anemie, care se pot corecta după administrarea de acid folic. În toate aceste condiții testul Schilling poate fi normal, ca

și concentrația vitaminei B_{12}, însă testele vizînd absorbția acidului folic (inclusiv FIGLU) sînt anormale.

În practică deficiențele acestor elemente cu implicații majore în eritropoieză (fier, vitamină B_{12}, acid folic) sînt asociate, în grade și predominanțe variabile. Nu rareori se întîlnește anemie, glosită, parestezii, fenomene nevritice, denutriție, asociate cu macro-microcitoză, în care numai tratamentul combinat cu cei 3 factori poate corecta aceste manifestări.

Deficitul de piridoxină (vitamină B_6), care induce microcitoză, cu sideremie normală și rezerve normale de fier în măduvă, este mai rar întîlnit în practică. Administrarea de vitamină B_6 corectează acest tip de anemie. Uneori deficitul de vitamină B_6 se asociază malabsorbției substanțelor menționate anterior, iar tratamentul trebuie să vizeze și să corecteze acest deficit.

Malabsorbția celorlalte vitamine hidrosolubile (B_1, B_2, C) determină manifestări clinice mai rar întîlnite în zonele noastre geografice, dar mai frecvente în unele țări afro-asiatice, în care malnutriția prin aport exogen deficitar este frecventă. Ținînd seama de complexitatea tulburărilor nutriționale întîlnite în SMED global, este foarte dificil de evaluat simptomatologia ce aparține malabsorbției vitaminelor hidrosolubile, în afara vitaminei B_{12}, a vitaminei B_6 și a acidului folic. În prezent manifestările clinice extreme ale malabsorbției vitaminei B_1 (beri-beri) și ale vitaminei C (scorbut) sînt extrem de rare în țările cu climat temperat, sau în țările în care alimentația este relativ echilibrată. Sub formă majoră sau medie aceste aspecte clinice ale malabsorbției se întîlnesc în grupurile populaționale afectate de sprue tropical sau celiachie, sau în zonele cu carențe alimentare majore (unele țări afro-asiatice). În schimb, o parte importantă din simptomatologia neuromusculară și hemoragipară poate fi atribuită și carențelor acestor vitamine. În acest sens menționăm în special hipotonia maselor musculare, slăbirea forței musculare și diminuarea reflexelor osteotendinoase în carențele de thiamină, ținînd seama de rolul acesteia în decarboxilarea cetoacizilor. Acidul nicotinic și coenzimele sale (NAD și NADH) sînt responsabile de interacțiunea enzimelor implicate în transportul H^+. Fenomenele pelagroide, determinate de carențe multiple cu implicații asupra acidului nicotinic, sînt de asemenea foarte rare astăzi, probabil ca efect al conținutului proteic și de vegetale crescut în alimentația zilnică. În ceea ce privește acidul pantotenic (component al coenzimei A), biotina (implicată în procesele de carboxilare și decarboxilare), riboflavina (implicată în reacțiile de oxido-reducere), cunoștințele actuale sînt insuficiente în a elucida atît mecanismul lor de absorbție anormală și patologică, cît și dozarea lor în sînge și țesuturi.

Malabsorbția vitaminei C, deși extrem de rară, poate fi evaluată prin dozarea eritrocitară a acestei vitamine. În cazul cînd această concentrație este scăzută, fenomenele hemoragipare preexistente se accentuează, sau apariția lor este precipitată (Schleisenger M. H., 1977).

Tulburările hidro-electrolitice însoțesc unele afecțiuni intestinale cronice, asociate cu diaree de lungă durată, dar mai ales acutizările unor afecțiuni digestive cronice. Unele boli acute (holera sau stările holeriforme) induc pierderi enorme de apă și electroliți prin scaun, care dacă nu sînt corectate prompt pot amenința viața bolnavului, de obicei prin colaps cardiovascular. În mod

normal apa din scaun conține o concentrație mai mare de potasiu decît de sodiu, în timp ce în sindromul diareic acut și cronic potasiul fecal scade, iar sodiul și clorul cresc. Această stare se întîlnește în două condiții ce însoțesc bolile cronice sau acute intestinale: atunci cînd o cantitate crescută de chim intestinal, insuficient digerat sau absorbit, invadează colonul, depășind capacitatea de absorbție a acestuia, cu eliminări de cantități mari de apă și electroliți prin fecale, sau atunci cînd leziuni ale ceco-ascendentului împiedică absorbția finală a apei și sodiului, producînd de asemenea scaune voluminoase, cu mari cantități de electroliți (în special Na^{+}). Natremia nu reflectă totdeauna exact situația dinamicii celulare a sodiului, discordanțele apărînd de obicei cînd cantități mari de hidroxiacizi grași și săruri biliare deconjugate invadează colonul, ca efect direct al germenilor microbieni din cadrul stărilor de disbioză intestinală. Astfel, în diareile osmotice (foarte slaba absorbție intestinală a soluțiilor neelectrolitice — glucoză, lactoză de exemplu) are loc o creștere a concentrației sodiului în spațiile extracelulare, care determină secundar deplasarea apei din spațiul intravascular în cel extravascular, cu hipernatremie. În diareile cu pierderea proporțională de apă și sodiu, de obicei colonice, are loc o deshidratare globală cu normonatremie sau hiponatremie. În ambele situații, deși natremia poate fi crescută, normală sau scăzută, fenomenul constant este restrîngerea („contracția") volumului plasmatic circulant. Descreșterea volemiei plasmatice, mai ales dacă se asociază cu hiponatremie, determină hipotensiune arterială și manifestări neurologice (astenie, depresiune nervoasă, stupoare etc.), slăbiciune musculară și crampe musculare.

Pierderile de potasiu prin scaun sînt comune în diareile de lungă durată, dar manifestările clinice ale hipopotasemiei se instalează lent și sînt determinate în special de modificarea rezervei alcaline, de obicei la început cu alcaloză. Cu timpul însă se pierde prin scaun și anionul bicarbonat în cantități mari, inducînd o stare de acidoză hipokaliemică, la care contribuie și efectul stării de hipotensiune arterială prin „contracția" spațiului intravascular, care influențează funcțiile renale, ducînd la o pierdere urinară crescută de potasiu. În cazul cînd eliminările de anion bicarbonic prin scaun sînt mai reduse, rinichiul păstrează sodiul, nu pe seama eliminării de potasiu, ci prin pierderea de hidrogen și se ajunge din nou la alcaloză. Aceste date subliniază importanța determinărilor simultane în diareile cronice ale electroliților serici, urinari și fecali, precum și a rezervei alcaline, pentru a corecta atît deficiențele electrolitice cît și tulburările echilibrului acido-bazic (acidoza sau alcaloza).

Magneziul, un alt electrolit de mare importanță în fiziopatologia malabsorbției, se absoarbe în cantități reduse în diareile cronice, precum și în unele diarei acute, scăderea absorbției sale fiind de obicei paralelă cu malabsorbția calciului. Semnele și simptomele determinate de scăderea calciului seric (în special cel ionizat) sînt amplificate atunci cînd se instalează și depleție magnezică. Hipomagneziemia apare de obicei în diareile de etiologie inflamatorie intestinală. Excitabilitatea neuromusculară, amețelile, starea de toropeală întîlnite în unele diarei acute infecțioase, mai ales în sprue tropical (perioade de agrava-

re), sînt atribuite depleţiei magneziului seric. În aceste condiţii corectarea unor simptome atribuite hipocalcemiei (spasmofilie, tetanie, convulsii etc.) prin administrarea parenterală de calciu, fără administrare concomitentă de magneziu, poate duce la blocarea activităţii cardiace în diastolă. De aceea ghidul cel mai important în corectarea tulburărilor hidro-electrolitice la bolnavii cu SMED este ionograma serică (inclusiv şi magneziul), urinară şi eventual fecală, precum şi determinarea pH-ului sanguin (Losowsky M. S., 1974).

Fiziopatologia malabsorbţiei unor oligoelemente (cobalt, mangan, cupru etc.) este puţin cunoscută, mai ales sub aspectul unor semne şi simptome specific legate de aceste deficienţe.

Un simptom general, orientativ în diagnosticul etiologic în SMED, este febra. Aceasta poate fi expresia bolii de bază (boala Crohn, limfoame intestinale, alte tumori digestive, disbioza intestinală etc.), sau poate reprezenta o complicaţie a bolii de bază (pulmonară, urinară etc.). Evoluţia curbei febrile este şi un criteriu al eficienţei unor tratamente utilizate în bolile generatoare de malabsorbţie (de exemplu Salazopirina în boala Crohn), precum şi al prognosticului. De obicei febra este un simptom cu semnificaţie de gravitate în SMED şi se asociază cu tulburări digestive (diaree în special) şi general-nutriţionale. Asociaţia fenomenelor reumatoide cu febră în unele boli ale intestinului reprezintă un semn de mare evolutivitate. Prin accentuarea fenomenelor hipercatabolice şi reducerea apetitului, febra agravează de obicei starea de denutriţie proteică la aceşti bolnavi.

În SMED selectiv manifestările clinice depind de intensitatea acestuia şi sînt dependente de principiul biologic alimentar interesat. Astfel, malabsorbţia vitaminei B_{12} din cadrul anemiei Biermer sau după gastrectomii este dominată de anemie şi semnele clinice ale acesteia. În malabsorbţia glucozei-galactozei apare diareea osmotică, cu deshidratare şi acidoză, iar în malabsorbţia aminoacizilor neutri (boala Hartnup) apar fenomene pelagroase şi manifestări neurologice severe, mergînd pînă la ataxie cerebrală.

Bibliografie

1. AMENT M. E., OCHS H. D., DAVIS S. D. — *Medicine (Baltimore)*, 1973, 52, 227.
2. BLOOM S. R., POLAK J. M., PEARSE A. E. — *Lancet*, 1973, *ii*, 14.
3. CLEMENT R. — *Presse méd.*, 1969, 14, 621.
4. CREAMER B. A. — *Rendic. Gastroent.*, 1972, 4, 103.
5. CSAKY T. Z. — Intestinal Absorption and Malabsorption, Raven Press Publishers, New York, 1975.
6. CUMMINGS J. H., SLADEN G. E., JAMES O. W., SARNER N., MISIEWICZ J. J. — *Brit. med. J.*, 1974, *I*, 537.
7. EVANS W. B., WOLAEGER E. E. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1966, 11, 594.
8. EARNEST D. L. — *Gastroenterology*, 1974, 66, 1 114.
9. FODOR O., DUMITRAŞCU D. — Sindromul de malabsorbţie, Edit. medicală, Bucureşti, 1967.
10. FODOR O., DUMITRAŞCU D. — Enterocolita cronică, Edit. medicală, Bucureşti, 1980.
11. FAULK L. — *Gastroenterology*, 1978, 74, 422.
12. GHEORGHESCU B., REBEDEA D. — Intestinul subţire, Edit. Medicală, Bucureşti, 1975.
13. GHEORGHESCU B., GHERMAN I., ZOSIN G. — *Rev. int. Med. intern.* 1976, 1, 31.
14. GHEORGHESCU B., OPROIU CARMEN, CONSTANTINESCU M. — *Med. internă (Buc.)*, 1977, 29, 63.
15. GHEORGHESCU B. — *Viaţa med.*, 1980, 27, 331.

16. GHEORGHESCU B. — *Med. internă (Buc.)*, 1981, 4, 295.
17. GHEORGHESCU B., RUCĂREANU I., MARINESCU T., APOSTEANU GABRIELA — *Viaţa med.*, 1981, 27, 39.
18. GHEORGHESCU B., REBEDEA D., DOICESCU L. — Sindromul de malabsorbţie, Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1982.
19. GHEORGHESCU B. şi colab. — Gastroenterologie clinică, Edit. militară, Bucureşti 1982 *(sub tipar)*.
20. GRACEY M. — *Gut*, 1970, 12, 403.
21. GRUNDMANN E., KIRSTEN W. H. — Current Topics in Pathology. În: „Pathology of the Gastrointestinal Tract", Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1976, p. 663.
22. HAMILTON J.R. — Malabsorption in Children. În: „Gastrointestinal Diseases (sub red. M. H. Sleisenger, J. S. Fordtran), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, 280.
23. HEPNER G. W. — *Gastroenterology*, 1974, 67, 1 250.
24. KIM Y. S. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 956.
25. KRADOLFER F. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1972, 10, 955.
26. LOSOWSKY M. S. — Malabsorption in Clinical Practice, Churchill Livingstone, Edinburgh—Londra, 1974.
27. MALINS J. M., MAYNE N. — *Diabetes*, 1969, 18, 858.
28. MARINA-FIOL C., BAIOCCHI R. M. — *Z. Gastroent.*, 1969, 7, 281.
29. MARKS J., SCHUSTER S. — *Gut*, 1971, 12, 938.
30. MOON H. W., WHIPP S. C., BAETZ A. L. — *Lab. Invest.*, 1971, 25, 133.
31. MORSON B. C., DAWSON I. P. — Gastrointestinal Pathology, Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh, 1979.
32. ROBERTS S. H., DOUGLAS A. P — *Quart. J. Med.*, 1976, 45, 37.
33. RUNCAN V., GHEORGHESCU B., ANGHEL ELENA, MERCULIEV ELENA, JOVIN GH. — *Med. internă (Buc.)*, 1972, 4, 461.
34. SIMICI P. — În: „Patologie chirurgicală", Edit. medicală, Bucureşti, 1974.
35. SLADEN G. E. — *Gut*, 1973, 14, 671.
36. SLEISENGER M. H., BRANDBORG L. L. — Malabsorption. În: „Major Problems in Internal Medicine", W. B. Saunders Co., Washington — Philadelphia, 1977.
37. STOLLERMAN G. H. — Advances in Internal Medicine, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1976.
38. STROBER W. — *New Engl. J. Med.*, 1976 294, 351.
39. VAN HEYNINGEN S. — *Science*, 1973, 183, 656.
40. VESIN P., CATTAN D. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 15, 2 183.
41. WALDMAN T. A. — *Gastroenterology*, 1966, 50, 422.
42. WILSON F. A., DIETSCHY J. M. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 911.

Fiziopatologia hormonilor gastro-intestinali

Pe măsura acumulării de cunoştinţe asupra identificării, structurii biochimice şi rolului diverşilor hormoni gastro-intestinali, a reieşit că interrelaţiile lor sînt extrem de complexe, activitatea lor fiziologică fiind sinergică şi/sau antagonistă, corelată cu cea a sistemului vegetativ intestinal sau independentă de aceasta, realizată prin mecanisme endocrine, neurocrine sau paracrine. Cunoştinţele actuale asupra rolului fiziologic al hormonilor secretaţi de către sistemul neuroendocrin difuz, deşi încă foarte lacunare, sînt mai ample şi mai coordonate comparativ cu datele asupra importanţei lor în patologie. Această situaţie se datorează în primul rînd faptului că metodele clasice de identificare a sindroamelor endocrine, care constau în producerea unui exces sau a unui deficit hormonal, urmărirea manifestărilor clinice consecutive şi corectarea lor prin readucerea la normal a nivelului hormonal, nu pot fi utilizate în cazul unui sistem endocrin difuz. Apoi, metodele actuale de identificare şi dozare a acestor hormoni (imunohistochimice, radioimunologice etc.) sînt laborioase, scumpe şi grevate de surse de eroare. Dacă se mai adaugă lipsa de specificitate a tulburărilor clinice şi raritatea sindroame-

lor care rezultă prin dereglarea secreției acestor hormoni, se înțelege cu ușurință incertitudinea actuală asupra rolului lor în patologie (26).

Deficitul hormonilor gastro-intestinali nu pare a putea provoca tulburări clinice identificabile, (26) atît din cauză că sistemul este distribuit difuz, cît și pentru că mulți din acești hormoni probabil că nu sînt esențiali, ci contribuie doar, împreună cu alți factori, la realizarea în condiții optime a secreției și excreției diverselor sucuri digestive, a tranzitului intestinal și, respectiv, a digestiei și absorbției. De aceea, atribuirea unui rol patogenetic lipsei unuia dintre hormonii gastro-intestinali este doar ipotetică și nedovedită, în timp ce excesul unuia sau a mai multora din acești hormoni, ca urmare a hipersecreției sau a inactivării insuficiente, poate explica unele manifestări patologice.

Cercetările asupra variațiilor cantitative ale diverșilor hormoni gastro-intestinali în diferite afecțiuni digestive și metabolice au precizat implicarea lor patogenetică numai în cîteva situații, în special în tumorile intestinale ale celulelor endocrine denumite generic apudoame (20). Dar și în cazul acestor tumori există incertitudini, pe de o parte, din cauză că majoritatea tumorilor endocrine intestinale sînt multihormonale, constau din mai multe tipuri de celule și deci secretă mai multe peptide și, pe de altă parte, deoarece mai mulți dintre hormonii gastro-intestinali pot produce aceleași manifestări clinice (8).

În continuare vor fi prezentate cîteva date asupra implicațiilor patologice ale unora dintre principalii hormoni gastro-intestinali, cu excepția gastrinei, secretinei și a CCK menționate în alte capitole.

Patologia secreției de neurotensină

Izolată recent și încă insuficient studiată, neurotensina are o patologie aproape necunoscută. Recent, s-a constatat că la bolnavii cu rezecție gastrică complicată cu o evacuare gastrică rapidă *(dumping syndrome)* au loc descărcări crescute de neurotensină, (1) care se presupune că intervin, cel puțin parțial, în mecanismele de producere ale hipotensiunii și ale creșterii hematocritului caracteristice sindromului. Neurotensina provoacă și descărcări de insulină, prezente de asemenea la acești pacienți și explicînd hipoglicemia reactivă (dumping tardiv). Creșteri ale nivelului neurotensinei au fost descoperite și la marii obezi după efectuarea unui *by-pass* chirurgical jejuno-ileal, creșteri datorate probabil stimulării ileonului terminal de către constituenți alimentari ajunși rapid la acest nivel. (2). Diversele tulburări postprandiale acuzate de acești bolnavi nu s-a precizat încă dacă sînt datorate excesului de neurotensină sau altor cauze (6).

Patologia secreției de VIP

Patologia netumorală a secreției de VIP, extrem de rară sau poate doar încă insuficient studiată, constă, pe de o parte, în reducerea numărului nervilor VIP-ergici și a conținutului în VIP al unor sectoare ganglionare, descrise în boala Chagas, boala Hirschprung și, pe de altă parte în hiperplazia, îngroșarea și dezorganizarea nervilor care conțin VIP din peretele intestinal și intensa lor imunoreactivitate, observate în boala Crohn. Aceste modificări structurale sînt atribuite afectării corpilor celulari care secretă VIP de către procesul inflamator cronic transmural. În schimb, în colita ulceroasă, o altă afecțiune inflamatorie intesti-

nală, nu există alterări nici ale numărului şi nici ale distribuţiei nervilor VIP-ergici.

Tumorile secretante de VIP, cunoscute sub denumirea de VIP-oame, sînt extrem de rare. Localizate de preferinţă în pancreas, în 25% din cazuri sînt situate extrapancreatic şi prezintă caracteristicile morfologice ale ganglioneuroblastoamelor. Se admite că VIP-oamele sînt cauza *sindromului Verner-Morrison* (31) caracterizat clinic prin diaree apoasă coleriformă (holera pancreatică), cu scaune asemănătoare ceaiului, adesea depăşind 6 1/24 ore, bogate în electroliţi, consecinţă a hipersecreţiei pancreatice şi poate şi intestinale. Pierderile hidro-electrolitice produc scăderea volumului lichidelor extracelulare, hiponatremie, hipokaliemie şi acidoza. Alte manifestări ale sindromului sînt hipo- sau chiar aclorhidria, scăderea toleranţei la glucoză, hipercalcemia, crizele vasomotorii, atonia veziculei biliare care conţine o bilă diluată bogată în bicarbonat. Pe baza caracteristicilor principale menţionate, sindromul mai este denumit WDHA *(Watery Diarhea, Hipokalemia, Achlorhydria)* (31). Aceste tulburări au fost atribuite excesului de VIP, cercetările experimentale demonstrînd apariţia lor numai cînd concentraţia hormonului depăşeşte 90 pmol/l.

Diareea apoasă — manifestarea clinică fundamentală a sindromului — poate fi provocată şi de alte tumori intestinale endocrine care secretă gastrină, calcitonină, secretină, serotonină, substanţă P, glucagon + gastrină, polipeptid pancreatic sau prostaglandine din seria E şi F. Un studiu recent, efectuat pe 1 000 pacienţi cu diaree gravă, a decelat la 39 dintre aceştia niveluri foarte crescute de VIP şi prezenţa unei tumori, a cărei extirpare a fost urmată la jumătate din cazuri de normalizarea concentraţiei VIP şi dispariţia manifestărilor clinice. În rest, au fost diagnosticate 7 tumori extrapancreatice (ganglioneurinom sau ganglioneuroblastom), 12 tumori tiroidiene secretante de calcitonină, 13 carcinoame pulmonare, 4 adenoame rectale viloase şi 24 tumori carcinoide, în toate cazurile nivelul VIP fiind normal. Un număr de 11 pacienţi, deşi prezentau manifestările clinice ale sindromului, nu aveau tumoare şi concentraţia VIP era normală — *sindrom pseudo Verner-Morrison* —, cauza fiind hipersecreţia altor peptide hormonale decît VIP. Deci, tumorile endocrine intestinale sînt cauza doar a unui număr redus de diarei apoase severe, printre acestea mai frecvente fiind cele secretoare de VIP (2). De aceea, în asemenea cazuri investigarea endocrinologică va începe prin determinarea nivelului VIP, care, dacă este crescut demonstrează prezenţa unei tumori secretante, probabil pancreatică, iar dacă este normal, necesită dozarea celorlalţi hormoni intestinali menţionaţi. Aceste cercetări impun lărgirea definiţiei iniţiale a sindromului Verner-Morrison, în sensul că diareea apoasă cronică severă şi intratabilă poate fi provocată de către o tumoră digestivă care secretă în exces oricare din hormonii intestinali menţionaţi şi chiar de către o tumoră secretantă extradigestivă (ganglioneurinoame, tumori tiroidiene secretante de calcitonină). Stabilirea diagnosticului etiologic precis este posibil numai pe baza identificării şi a dozării radioimunologice a hormonului secretat în exces (20).

Patologia secreţiei de GIP

Iniţial s-a atribuit GIP rolul de factor de control al secreţiei gastrice şi s-a presupus că scăderea secreţiei sale, ca răspuns la alimentare, ar fi

răspunzătoare de creşterea debitului acid din ulcerul duodenal. Cercetările ulterioare au dovedit însă că ingestia de glucoză sau prînzul mixt determină descărcări crescute de GIP, iar încărcarea orală cu glucoză este urmată la ulceroşi de eliberarea unor cantităţi crescute de insulină. Aceste rezultate dovedesc că la ulceroşi axul entero-insular este hiperreactiv, probabil din cauză că evacuarea mai rapidă a stomacului, urmată de absorbţie crescută de glucoză şi hiperglicemie precoce, provoacă o ripostă insulinică mai puternică. GIP apare, deci a fi cel mai în drept candidat pentru factorul hipoglicemic din mucoasa duodenală, denumit iniţial *incretină*, care stimulează secreţia de insulină.

Hiperactivitatea axului entero-insular, în care este implicată şi hipersecreţia de GIP, este răspunzătoare de dezvoltarea hiperinsulinismului la obezi şi la cei cu diabet gras cu debut la maturitate. La obezi s-a demonstrat existenţa hiperinsulinismului atît în inaniţie cît şi postprandial, concomitent cu creşterea rezistenţei tisulare la extracţia de glucoză sub acţiunea insulinei. Cercetări recente efectuate pe 2 grupe de obezi, unii cu toleranţă normală la glucoză şi alţii cu toleranţă patologică, au arătat că pe nemîncate concentraţiile serice de GIP, insulină şi glucoză erau mai ridicate faţă de martori la primul grup de obezi şi mult mai ridicate la cel de al doilea grup. Un prînz test a provocat eliminarea unor cantităţi de GIP mai mari la grupul de obezi, comparaţi cu martorii, la cei cu toleranţă patologică creşterile fiind aproape duble faţă de cele de la obezii cu toleranţă normală. Descărcarea integrală de insulină nu a mai prezentat însă diferenţe între cele 2 grupe de obezi, dar a fost mai întîrziată la cei cu toleranţă patologică (10).

Pe baza existenţei unui mecanism de *feedback* negativ între concentraţia plasmatică a insulinei şi descărcarea de GIP, s-a emis ipoteza că obezitatea ar fi consecinţa alterării acestui mecanism (16). După inaniţie eliberarea de GIP şi de insulină la un prînz test este redusă, iar prin măsuri dietetice se poate inversa răspunsul exagerat al eliberării de GIP şi de insulină la obezi după ingestia unui prînz test. Se admite că în producerea hiperinsulinemiei obezilor este implicată şi hiperactivitatea axului entero-insular, ingestia excesivă de alimente determinînd hiperplazia celulelor insulare şi hiperinsulinemie cu creşterea compensatoare a rezistenţei periferice, ceea ce are ca rezultat obezitatea. Probabil că excesul alimentar determină concomitent şi hiperplazia celulelor din mucoasa duodenală care secretă GIP şi hipersecreţia de GIP determină hipersecreţie de insulină.

La diabeticii cu debut la maturitate s-a demonstrat că încărcarea cu glucoză determină la 30 minute descărcarea maximă de GIP, cu o concentraţie medie de 1 300 pg/ml, faţă de numai 800 pg/ml la martori. Aceleaşi constatări au fost făcute la diabeticii obezi. Obezii şi diabeticii prezintă deci descărcări mai mari de GIP comparativ cu martorii (7).

Concluzia a numeroase cercetări este că GIP, descărcat sub influenţa glucozei, trigliceridelor sau a unui amestec de aminoacizi, controlează descărcările de insulină, stimulînd atît faza iniţială de descărcare cît şi faza prelungită şi că tulburările secreţiei de GIP ar putea contribui la alterarea metabolismului glucidic prin intermediul modificării descărcărilor de insulină (7).

Patologia secreției polipeptidului pancreatic (PP)

La pacienții cu pancreatită cronică și insuficiență exopancreatică s-a demonstrat scăderea accentuată a descărcărilor de PP consecutiv hipoglicemiei indusă de insulină (30) sau ca răspuns la prînzuri (4).

Diabetul zaharat provoacă de asemenea tulburări ale descărcărilor de PP, a căror interpretare este îngreunată din cauză că atît la diabetici cît și la normali concentrația plasmatică a polipeptidului crește cu vîrsta și tratamentul insulinic stimulează sinteza de anticorpi anti-PP, deoarece insulinele din comerț conțin și mici cantități de PP (13). La diabeticii cu debut juvenil valorile medii plasmatice ale PP au fost de 40 pmol/l, la diabeticii cu debut la maturitate 30, comparativ cu normalii care au avut 20 pmol/l și cu diabeticii tratați doar cu dietă și/sau sulfonamide, la care concentrația a fost de 25 pmol/l. La diabetici creșterea concentrației medii a PP s-a însoțit de creșteri corespunzătoare ale glicemiei à jeun și ale concentrației glucagonului și a hormonului de creștere. După ingestie de proteine nivelul maxim al PP a fost la diabetici de 2,7 ori mai mare decît la martori. Diabeticii netratați au niveluri de PP mai ridicate comparativ cu cei bine echilibrați metabolic, niveluri care se normalizează ca urmare a instituirii tratamentului adecvat. Creșterile concentrației PP la diabetici sînt consecința hiperplaziei celulelor PP datorită proceselor regenerative care urmează distrugerii celulelor G, prin hiperplazia acestor celule, în diabetul juvenil de durată putîndu-se ajunge ca insulele să fie constituite în întregime de celule PP (14).

Tumorile insulare pancreatice benigne sau maligne, dar și unele tumori carcinoide extrapancreatice, se însoțesc de creșteri ale concentrației plasmatice a PP. În cazul tumorilor insulare creșterile cele mai mari sînt observate atunci cînd sînt prezente metastaze hepatice. Creșteri foarte intense ale concentrației plasmatice (peste 300 pmol/l) au mai fost constatate la mulți pacienți cu VIPoame, insulinoame, gastrinoame și glucagonoame, deoarece tumorile funcționale insulare (insulină, glucagon, VIP sau gastrină) conțin în mare proporție celule PP. Dar asemenea creșteri nu au fost observate la pacienții cu adenocarcinoame pancreatice, gastrice, colice, rectale, bronșice sau mamare.

Nivelurile crescute plasmatice de PP nu indică obligatoriu prezența unei tumori, mai ales dacă pacientul este trecut de 50 de ani, sau dacă are insuficiență renală.

Adenomatoza multiplă endocrină este constituită dintr-un grup de sindroame, adesea familiale, caracterizate prin hiperplazia sau transformarea tumorală a două sau mai multe glande endocrine. S-au descris 2 tipuri (Wermer): tipul I, în care sînt implicate pancreasul, paratiroidele și adenohipofiza și tipul II, constituit din feocromocitom, carcinom medular tiroidian și hiperparatiroidism. În tipul I celulele insulelor pancreatice sînt afectate în peste 80% din cazuri, formînd gastrinoame, insulinoame și VIPoame și, în afară de creșterea concentrației hormonilor intestinali respectivi, se însoțesc și de creșteri ale PP, modificare de importanță diagnostică în cadrul membrilor unei familii (32).

Patologia secreției de motilină

Lipsa unor metode adecvate de dozare a motilinei explică sărăcia datelor asupra patologiei secreției ei. Dar, tulburările motricității gas-

tro-intestinale fiind foarte frecvente, este probabil ca în patogenia lor să intervină adesea și motilina. De altfel s-a constatat o creștere foarte accentuată a concentrației serice a acestui hormon în diareile infecțioase și în cele din sprue tropical și boala Crohn și normalizarea nivelurilor hormonale ca urmare a aplicării tratamentului adecvat (5); de asemenea în apudoamele pancreatice asociate sindroamelor Zollinger-Ellison și Verner-Morrison au fost evidențiate celule tumorale care conțineau motilină.

Patologia secreției de somatostatină

Somatostatina, hormon cu acțiuni inhibitoare multiple, are o patologie secretoare încă insuficient cunoscută. Prezența unei concentrații scăzute de somatostatină (9), sau reducerea numărului celulelor D din mucoasa antrală au justificat ipoteza că deficitul de somatostatină ar putea contribui la patogenia ulcerului duodenal, ca urmare a lipsei inhibiției somatostatinice instalîndu-se o hipersecreție acidă gastrică și un răspuns exagerat la gastrină. În același sens pledează și constatarea că la pacienții cu ulcer duodenal somatostatina exercită o influență mai redusă asupra secreției postprandiale de acid și de gastrină. Raportul dintre celulele G și D (normal 4,2/l) scade în stările hipersecretoare gastrice, ajungînd în gastrinoame la 1,7/l, prin scăderea masivă a numărului celulelor G și crește în stările hiposecretoare, în anemie pernicioasă ajungînd la 19,8/l, prin creșterea considerabilă a numărului celulelor G. Scăderea valorii raportului G/D reflectă o abundență relativă sau absolută a celulelor D, prezentă în hipersecreții gastrice.

Încă puțin precizat este și rolul somatostatinei în tulburările metabolismului glucidic, deși este dovedit că hormonul inhibează secreția atît a insulinei cît și a glucagonului. Perfuziile de scurtă durată (sub 2 ore) cu somatostatină produc hipoglicemie prin scăderea debitului glucozat hepatic, ca urmare a diminuării secreției de glucagon, în condițiile persistenței efectului insulinei încă un timp după ce hormonul a dispărut din sînge (15). În schimb, perfuziile prelungite (peste 3 ore) cu somatostatină produc hiperglicemie prin creșterea debitului glucozat hepatic și se datorează deficitului insulinic (29). Aceste acțiuni ale somatostatinei s-a sugerat că ar putea interveni în patogenia diabetului zaharat.

Perfuzia cu somatostatină la pacienții cu diabet zaharat juvenil provoacă scăderea susținută a nivelului glicemic, efect inversat prin perfuzia de glucagon, dovadă că în prezența unui deficit insulinic secreția de glucagon contribuie la hiperglicemie. În diabetul instalat la maturitate, perfuzia de somatostatină produce doar o ușoară scădere inițială a glicemiei și, dacă perfuzia continuă, glicemia crește, accentuînd hiperglicemia. De altfel perfuzia de glucagon produce hiperglicemie numai la cei cu diabet insulinopriv, nu și la cei care primesc insulină. S-a dovedit de asemenea rolul important al glucagonului pentru instalarea cetoacidozei, rata creșterii corpilor cetonici, a acizilor grași liberi și a glicerolului după sistarea insulinei fiind mult scurtată prin perfuzia de somatostatină, care nu influențează direct acești parametri, dar inhibează descărcările de glucagon (23).

În diabetul juvenil, precum și la șobolanii făcuți diabetici prin administrare de streptozotocină, sînt

crescute numărul și dimensiunile celulelor D. La șobolanii cu diabet ușor hiperinsulinic, insulele conțin un număr mai mare de celule B, dar nu și celule D somatostatino-scretoare, această situație fiind asemănată cu diabetul cu debut la maturitate, care ar fi, conform acestei ipoteze încă nedovedită, un sindrom de insuficiență somatostatinică.

Somatostatina este prezentă exclusiv în apudoamele pancreatice și intestinale. Recent au fost studiate 6 tumori pancreatice secretante de somatostatină, caracterizate clinic prin: disconfort abdominal (în 3 din 6 cazuri), malabsorbție și steatoree (4 din 6), diaree (3 din 6), hiperclorhidrie (3 din 6), litiază biliară (5 din 6) și diabet zaharat ușor cu scădere ponderală, iar umoral prin creșteri importante ale nivelului somatostatinei, hipoglucagonemie, hipoinsulinemie, într-un caz secreție crescută de ACTH, în alte 2 hipersecreție de calcitonină (18).

Utilizarea terapeutică a somatostatinei este încă la început. Cu toate acestea, au fost publicate rezultate încurajatoare asupra efectelor hormonului în ulcerele hemoragice, în prevenirea resîngerărilor în hemoragiile digestive superioare prin ruperea varicelor esofagiene, în ameliorarea diareei secretoare din tumorile carcinoide și în pancreatitele acute hemoragice. Extinderea utilizării terapeutice a somatostatinei va trebui să țină seama de timpul scurt de înjumătățire a hormonului, de efectele sale adverse și mai ales de influențele asupra hemostazei.

Hormonii gastro-intestinali și patologia digestivă

Hormonii gastro-intestinali dețin roluri importante în coordonarea și controlul proceselor motorii și secretorii digestive și de aceea apare logic ca tulburările secreției lor să determine alterări funcționale și chiar morfologice digestive. Aceste aspecte de patologie sînt încă insuficient cunoscute, dat fiind timpul scurt de la începutul studiilor intensive asupra acțiunilor acestor hormoni. Cu toate acestea, în anumite afecțiuni ale tractului gastro-intestinal peptidele endogene par a deține un rol mai important și ca atare au suscitat mai mult interesul cercetătorilor. Deși cercetările sînt doar la început și rezultatele deținute sînt adeseori contradictorii, această linie de cercetare deschide perspective vaste pentru aprofundarea cunoștințelor asupra fiziopatologiei unor afecțiuni digestive. În continuare vor fi prezentate cîteva aspecte mai bine studiate (26).

Hormonii gastro-intestinali și sfincterul esofagian inferior

Presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior este controlată atît nervos cît și umoral, recent o serie de cercetări evidențiind rolul important al unor hormoni gastro-intestinali. Cea mai mare atenție s-a acordat gastrinei, dar rolul ei este încă neprecizat. Numeroase cercetări experimentale și clinice au demonstrat că gastrina produce contracția musculaturii sfincterului esofagian inferior atît *in vivo* cît și *in vitro* (a se vedea „Reglarea deglutiției"). Cercetările efectuate pe om s-au axat mai ales pe studiul modificărilor presiunii sfincteriene ca urmare a variațiilor pH-ului gastric, care se știe că influențează descărcările de gastrină. Dar, mai recent, s-a demonstrat că perfuzia de gastrină sau de pentagastrină, în doze care provoacă o secreție acidă gastrică maximală, nu influențează presiunea sfincterului esofagian la

normali. Concluzia este că, deşi gastrina poate că are o influenţă asupra presiunii sfincterului inferior, această influenţă este redusă, comparativ cu aceea a altor factori nervoşi şi hormonali (26).

Ipoteza că refluxul gastro-esofagian ar fi datorat incompententei sfincteriene din cauza hipogastrinemiei este de asemenea controversată deoarece, în timp ce unii autori (12) au demonstrat că perfuzia de pentagastrină măreşte mai puţin presiunea sfincterului esofagian la cei cu reflux decît la normali, alţi autori au evidenţiat lipsa de corelaţie între presiunea sfincteriană şi hipergastrinemia din sindromul Zollinger-Ellison şi anemia pernicioasă (21). S-a observat însă că alcalinizarea gastrică la pacienţii cu anemie pernicioasă produce doar un răspuns sfincterian redus, ceea ce permite presupunerea că în aceste condiţii există un defect al musculaturii sfincterului esofagian inferior, legat de atrofia musculaturii peretelui gastric.

Stimularea nervilor simpatice esofagieni produce relaxarea sau contracţia musculară, la fel ca şi stimularea directă electrică a muşchiului esofagian, dovedind intervenţia unui sistem de nervi noncolinergici şi nonadrenergici, care s-au dovedit ulterior a fi nervi VIP-ergici. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat încă eliberarea locală de VIP prin stimulare nervoasă, după cum nu este încă precizat că VIP ar acţiona ca un neurotransmiţător. Injectat în doze farmacologice, VIP produce relaxarea sfincterului esofagian inferior, de aceea se admite că, dacă deţine vreun rol, acesta este local şi se realizează paracrin sau neurocrin (11).

Alte peptide intestinale (CCK, secretina, glucagonul, enteroglucagonul etc.) produc de asemenea relaxarea sfincterului esofagian inferior, dar nu s-au adus încă dovezile că ar avea vreun rol în condiţii normale sau patologice. În schimb, motilina produce modificări fazice ale presiunii sfincteriene la doze fiziologice, ceea ce ar putea avea importanţă în patogenia refluxului gastro-esofagian.

Hormonii gastro-intestinali şi ulcerul duodenal

Prezenţa ulcerelor gastro-duodenale în sindromul Zollinger-Ellison şi antrul reţinut, condiţii caracterizate prin hipergastrinemie, a sugerat că excesul de gastrină, prin creşterea secreţiei clorhidropeptice a stomacului, ar fi cauza ulcerului duodenal. Dar cercetările efectuate au evidenţiat că mucoasa antrală şi duodenală nu prezintă diferenţe în conţinutul gastrinic între ulceroşi şi normali (24). De asemenea este controversată şi ipoteza creşterii numărului celulelor G în mucoasa antrală şi duodenală la ulceroşi, cercetări recente dovedind că la ulceroşi numărul total de celule G antrale variază între 6,7 şi 55 milioane (22), iar după alţi autori între 2,5 şi 42,8 milioane (28), comparativ cu 7,6—14,7 milioane la normali. Suprapunerea valorilor de la ulceroşi cu cele de la martori a făcut pe unii autori să admită că numai unii pacienţi cu ulcer duodenal au hipergastrinemie şi hipersecreţie acidă gastrică, datorită creşterii densităţii celulelor G antrale şi, ca urmare, aceştia ar beneficia de vagotomie. Ipoteza a fost mult criticată.

Determinările radioimunologice ale gastrinei nu au adus încă date utile, pentru că există mai multe tipuri de gastrină şi nu s-a precizat dacă există diferenţe între *clearance*-ul lor şi mai ales dacă există

diferențe de *clearance* între normali și ulceroși (26).

CCK stimulează secreția gastrică acidă, iar la cei cu ulcer duodenal s-a constatat o creștere mai rapidă a concentrației acestui hormon postprandial, datorită probabil evacuării gastrice mai rapide. Bombesina de asemenea stimulează secreția gastrică acidă prin intermediul stimulării descărcării de gastrină, proces neinhibat de acidifierea antrală. Deoarece la normali acidifierea antrală inhibează atît descărcarea de gastrină cît și hipersecreția acidă, se consideră că excesul de bombesină, local sau sanguin, ar putea deține un rol în patogenia ulcerului duodenal, mai ales că la acești bolnavi s-a găsit în mucoasa duodenală și un număr crescut de celule care secretă bombesină (25).

Secretina, glucagonul, VIP, GIP și somatostatina, perfuzate în cantități farmacologice, inhibează secreția gastrică prin diminuarea eliberării de gastrină din celulele G, sau prin scăderea reactivității celulelor parietale. În condiții fiziologice nici una din aceste peptide nu pare a deține vreun rol. Recent s-a cercetat rolul somatostatinei, deoarece celulele D din mucoasa antrală sînt adesea în strînse corelații cu celulele G și extractele de mucoasă antrală de la cei cu ulcer duodenal s-au dovedit mai sărace în somatostatină comparativ cu cele din mucoasa normală. Somatostatina, care inhibează la normali secreția acidă și de gastrină stimulată de alimentație, are un efect inhibitor mult mai slab la cei cu ulcer duodenal.

GIP inhibează de asemenea secreția gastrică și ar putea fi considerat ca un inhibitor fiziologic al secreției acide postprandiale, iar la ulceroși s-a dovedit că se descarcă în cantități mai mari ca la normali.

Motilina ar putea contribui de asemenea la producerea ulcerului duodenal prin stimularea evacuării gastrice, dar nu s-au semnalat diferențe între descărcările de motilină la normali și la cei cu ulcer duodenal.

Intervenția altor hormoni intestinali (bulbogastron, enterogastron) este doar ipotetică.

Concluzia numeroaselor cercetări asupra rolului hormonilor gastro-intestinali în patogenia ulcerului duodenal este încă neclară. Rolul cel mai important, deși încă insuficient precizat, pare a fi deținut de gastrină, dar trebuie ținut seama și de influențele stimulatoare și inhibitoare ale peptidelor și aminelor secretate de tractul intestinal.

Hormonii gastro-intestinali și adaptarea intestinului după rezecții

Rezecția unui segment de intestin subțire este urmată de o serie de modificări adaptative, în special de hipersecreție gastrică și hiperplazia mucoasei intestinale sub sediul rezecției, astfel fiind mărită capacitatea de reabsorbție a intestinului restant. În cadrul acestor modificări adaptative s-a acordat un rol important gastrinei, hormon trofic al întregului tract digestiv și al principalelor glande anexe. Cercetări efectuate pe animale și om au demonstrat că după rezecția jejunală hipersecreția gastrică și hiperplazia celulelor parietale sînt consecința hipergastrinemiei. Administrarea parenterală de pentagastrină stimulează hiperplazia celulelor parietale și mărește sinteza de ADN în celulele fundice. Dar aceste rezultate experimentale, obținute cu pentagastrină, nu au putut fi reproduse la om prin gastrină (17), iar vagotomia și piloroplastia, deși

sînt urmate de hipergastrinemie, se însoțesc de atrofia mucoasei gastrice (19). Gastrina nu pare a deține un rol important în reacțiile adaptative intestinale după rezecțiile de intestin, acestea fiind posibil mediate de alți hormoni.

Rolul trofic al altor hormoni intestinali este încă nedovedit. În cazul tumorilor care secretă enteroglucagon, s-a constatat o hiperplazie a mucoasei, iar administrarea cronică de glucagon favorizează absorbția intestinală a aminoacizilor și glucozei. CCK, deși stimulează intens sintezele de ADN, ARN și proteine pancreatice, are doar un efect trofic redus asupra mucoasei duodenale și nu pare să intervină în procesele adaptative postrezecționale. Secretina are efect antitrofic asupra jejunului de șobolan, probabil prin acțiunea sa inhibitoare asupra descărcărilor de gastrină. S-au mai investigat rolul prolactinei, care stimulează creșterea hepatică și ar participa și la adaptările intestinale din timpul lactației.

Hormonii gastro-intestinali în boala celiacă

Sediul leziunilor majore în boala celiacă — mucoasa intestinului subțire proximal — este și sediul major al absorbției principalilor principii alimentari, de aceea se admite că tulburările absorbției caracteristice acestei boli sînt consecința leziunilor structurale intestinale. Mai recent s-a dovedit însă că în patogenia malabsorbției intervin și modificări ale secreției hormonilor intestinali (26).

La pacienții cu boală celiacă au fost evidențiate 3 anomalii digestive principale și anume: diminuarea contractilității biliare, diminuarea funcției exocrine a pancreasului ca răspuns la stimulii intraduodenali și diminuarea motilității intestinale. Lipsa de contracție sau contracțiile lente ale colecistului, evidențiate prin colecistografie, au ca urmare stază în căile biliare. Răspunsul secretor pancreatic la stimuli duodenali este alterat la cei cu boală celiacă, fiind caracterizat prin scăderea secreției de lipază și, într-o măsură mai redusă, de amilază. Efectuarea testului de stimulare cu secretină-CCK la pacienți cu boală celiacă și diminuarea funcției pancreatice, nu a evidențiat o insuficiență pancreatică severă, tulburarea secreției exocrine pancreatice fiind nespecifică, deoarece este prezentă și în alte sindroame de malabsorbție și se datorează în special malnutriției (26).

S-a presupus că în patogenia acestor tulburări ar interveni și secretina și CCK, dar rezultatele determinărilor efectuate sînt încă neclare. Prin stimularea acidă s-a constatat că la pacienții cu boală celiacă se descarcă cantități mai scăzute de secretină decît la normali, deși nivelul bazal al hormonului este normal, în schimb, CCK, crescut în condiții bazale, prezintă creșteri mai reduse după un prînz gras, comparativ cu cele de la normali. Aceste cercetări au sugerat alterări ale responsivității celulelor țintă la hormonii intestinali, dar perfuziile cu secretină exogenă au demonstrat un răspuns secretor pancreatic normal, iar perfuziile cu CCK au dat rezultate incerte.

Datorită deficitului de enzime pancreatice și eliminărilor insuficiente de bilă în intestin, pacienții cu boală celiacă prezintă tulburări digestive, iar defectul de absorbție, care afectează în special lipidele, este datorat nu numai reducerii suprafeței absorbtive, ci și anomaliilor secreției hormonilor gastro-intestinali.

Hormonii gastro-intestinali și sindromul carcinoid

Carcinoamele pot apare în orice țesut derivat din endoderm. La nivelul intestinului subțire apar din celulele enterocromafine (celulele Kultzcisky-Masson), la tineri în special la nivel apendicular, reprezentînd 90% din tumorile apendiculare, dar se mai găsesc și în intestinul subțire (25%), rect (7%), stomac (2—10%) etc., precum și în pancreas, ovar, bronhii. Obișnuit carcinoamele sînt tumori mici, de cele mai multe ori au aspect histologic benign, majoritatea sînt asimptomatice. Manifestările clinice apar doar cu ocazia unor complicații (obstrucții, ulcerații), sau iau forma sindromului carcinoid, caracteristic mai ales pentru tumorile jejunului sau ileonului metastazate în ficat.

Tumorile carcinoide conțin și eliberează în circulație o serie de substanțe biologic active (serotonină, 5-hidroxitriptofan, Kalikrenine, histamină, ACTH, substanță P etc.). Aceste diverse substanțe ajungînd la ficat sînt inactivate și ca urmare nu produc manifestări clinice, decît atunci cînd sînt descărcate în cantități prea mari și ajung în circulația sistemică.

Manifestările clinice apar intermitent cu ocazia alimentării, a ingestiei de alcool, a emoțiilor, sau consecutiv palpării tumorii, durează obișnuit cîteva minute și constau în: crize congestive localizate la față, gît și partea superioară a toracelui, crampe abdominale și diaree, bronhoconstricție, hipotensiune, iar în cazuri avansate insuficiență de cord drept, leziuni cutanate pelagroide, ascită.

Rolul patogenetic cel mai important este atribuit serotoninei, care stimulează activitatea motorie intestinală explicînd diareea, produce proliferare fibroblastică și, în experiențe pe animale, a determinat leziuni endocardice cu deformarea valvelor pulmonare și tricuspide. Crizele vasomotorii și bronhoconstricția sînt atribuite histaminei și bradikininei, dar și substanței P, care se găsește în cantități crescute atît în sînge cît și în tumori. Leziunile cutanate sînt consecința carenței de vitamină PP, din cauza metabolizării unei cote mai mari de triptofan pe calea serotoninei, în dauna sintezei de nicotinamidă. Recent, s-a sugerat participarea prostaglandinelor în producerea tulburărilor motorii intestinale, deoarece perfuzia i.v. la om a PGE_1 produce crampe musculare și PGF_2 diaree, cele din seria F acționînd direct asupra musculaturii circulare intestinale și cele din seria E acționînd atît asupra musculaturii longitudinale cît și stimulînd fibrele colinergice intramurale.

Aceste cîteva exemple sugerează importanța deosebită a hormonilor gastro-intestinali în condiții fiziologice și în patologie. Introducerea unor noi metode mai adecvate de studiu, va demonstra fără îndoială implicarea vastă a acestui sistem neuroendocrin în patogenia și terapeutica multor boli digestive, metabolice, neuropsihice și vasculare (8).

Bibliografie selectivă

1. BLACKBURN A. M., BLOOM S. R., EBEID F. H., RALPH D. N. — *Gut*, 1978, 19, 447.
2. BLOOM S. R., — *Dig. Dis.*, 1978, 23, 373.
3. BLOOM S. R., BLACKBURN A. M., BESTERMAN H. S., SARSON D. L., POLAK J. M. — *Diabetologia*, 1979, 15, 220.

4. BLOOM S. R., BRYANT M. G., ADRIAN T. E. — *Scand. J. Gastroent.*, 1978, 13, suppl. 49, 24.
5. BLOOM J. C., CHRISTOFIDES N. D., BESTERMAN H. S. — *Gut*, 1978, 19, 959.
6. BLOOM S. R., POLAK J. M. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 401.
7. BROWN J. C., OTTE S. C. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 365.
8. BUCHANAN K. D. — *Clinics in Endocrin. Metab.*, 1979, *8*, 2, 249.
9. CHAYVIALLE J. A. P., DESOS F. și colab. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 1, 13.
10. CREUTZFELDT W., EBERT R., WILLMS B., FRERIDES H., BROWN J. C. — *Diabetologia*, 1978, 14, 15.
11. DOMSCHKE W., LUX G. și colab. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 5.
12. FARRELL R. L., CASTELL D. D., McGUIRE J. E. — *Gastroenterology*, 1974, 67, 415.
13. FLOYD J. C., jr. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 379.
14. GEPTS W., DeMAY J. — *Diabetes*, 1978, 27, 251.
15. GERICH J. E., LORENZI M. și colab. — *Metabolism*, 1975, 24, 175.
16. GREY N. J., KIPNIS D. M. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 827.
17 HANSEN O. H., PEDERSEN T., LARSEN J. K., REHFELD J. F. — *Gut*, 1976, 17, 536
18. HAYES J. R., HENRY R. W. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 349
19. HELANDER H. F. — *Gastroenterology*, 1976, 71, 1 010.
20. HOLST J. J. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 413.
21. ISENBERG J., CSENDES A., WALSH J. H. — *Gastroenterology*, 1971, 61, 655.
22. KEUPPENS F., WILLEMS G., VANSTEENKISTE Y., WOUSSEN-COLLE M. C. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1978, 146, 400.
23. LUNDBAEK K., CHRISTENSEN S. E. și colab. — *Lancet*, 1976, 1, 215.
24. MALMSTROM J., STADIL F. — *Scand J. Gastroent.*, 1975, 10, 433.
25. McCRONAN M. V., POLAK J. M. și colab. — *Gut*, 1977, 18 A, 410.
26. McFARLAND R. J. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 331.
27. POLAK J. M., BLOOM S. R. — *Clinics in Endocr. Metab.*, 1979, *8*, 2, 313.
28. ROYSTON C.M.S., POLAK J. M. și colab. — *Gut*, 1978, 19, 789.
29. SHERWIN R. S., HENDLER R. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1977, 74, 348.
30. SIVE A., VINIK A., VAN TONDER S., LUND A. — *J. clin. Endocr.*, 1978, 47, 556.
31. VERNER J. V., MORRISON A. B. — *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 374.
32. WERMER P. — *Clinics in Gastroent.*, 1974, *3*, 3, 671.

Importanța intestinului subțire pentru digestie și absorbție

Intestinul subțire este sediul principal al proceselor cuplate de digestie-absorbție și de aceea este de presupus că în lipsa sa viața nu este posibilă, fapt confirmat de patologia clinică și de cercetările experimentale, care au precizat că pentru supraviețuire este necesară prezența a cel puțin 50 cm jejuno-ileon, deci, a aproximativ 1/10 din lungimea normală a intestinului. Sub această valoare minimă supraviețuirea este posibilă numai în condițiile instituirii alimentației parenterale totale, tehnică destul de dificil de realizat (3).

Reducerea lungimii intestinului subțire poate fi consecința a două situații complet diferite și anume: a excluderii anatomice ca urmare a rezecțiilor, mai mult sau mai puțin întinse, din cauza unor leziuni care au compromis viabilitatea unui segment intestinal (infarct mezenteric, volvulus intestinal, traumatism forte abdominal etc.), sau a excluderii funcționale consecutiv realizării chirurgicale a unui scurtcircuit in-

testinal (şunt jejuno-ileal) pentru tratamentul obezităţilor monstruoase, care pun în pericol viaţa prin riscul cardio-vascular (14, 3).

Rezecţiile intestinale

Rezecţiile intestinale intervenţii de necesitate în anumite condiţii patologice, sînt urmate de o serie de tulburări, condiţionate nu numai de lungimea segmentului rezecat, dar şi de topografia sa, deoarece diferitele segmente intestinale nu au aceleaşi capacităţi funcţionale (17).

Rezecţiile intestinale masive

Rezecţiile intestinale masive, care depăşesc 50% din lungimea totală a intestinului, provoacă perturbările cele mai grave (11). Aprecierea lungimii segmentului rezecat este obişnuit foarte dificilă, mai ales în condiţiile de urgenţă în care se practică obişnuit aceste intervenţii chirurgicale. Deşi se admite în general că 50% din lungimea intestinului subţire reprezintă aproximativ 2 m, o serie de cercetări au evidenţiat că lungimea intestinului prezintă mari variaţii individuale. Astfel, un studiu efectuat pe 502 autopsii găseşte o lungime medie a intestinului subţire de 657 cm, cu limite extreme între 305 şi 1 220 cm, măsurătorile efectuate pe un lot de 32 pacienţi cu ocazia intervenţiilor chirurgicale abdominale obţin o medie de 643 cm şi valori limită de 400 şi, respectiv, 846 cm, iar prin tehnica intubaţiei lungimea medie a fost de 261 cm şi limitele extreme 206 şi 329 cm. Aceste variaţii atît de mari demonstrează că este mai important să se cunoască lungimea intestinului rămas pe loc decît cea a segmentului rezecat (3).

Tabloul clinic al rezecţiilor intestinale, care depăşesc 50% din lungimea totală, este dominat în perioada imediat postoperatorie de diaree, care ajunge la eliminări de 5—8 l/24 ore şi provoacă pierderi importante hidro-electrolitice şi scăderi ponderale, care pot ajunge în 2—3 luni la 20 kg. În această perioadă, care are o durată variabilă între 15—20 zile (la cei care au suferit rezecţii jejunale şi la vîrstnici) şi 2—6 luni, pacienţii trebuie supuşi unei supravegheri stricte şi competente, de obicei în servicii de terapie intensivă, pentru a se preveni denutriţia şi mai ales dezechilibrele hidro-electrolitice.

În perioada de adaptare, care începe după 2—6 luni postoperator, intestinul prezintă încă multiple limitări ale capacităţii sale funcţionale şi de aceea se încearcă a se stimula readaptarea sa funcţională prin metode dietetice, iar pentru anumiţi constituenţi se recurge încă la calea parenterală. În această perioadă, diareea este aproape constantă, dar importanţa ei este diferită în cazurile în care s-a practicat doar rezecţia de intestin subţire, comparativ cu cele în care a fost necesară şi asocierea unei hemicolectomii drepte (7). Astfel, pe două loturi de bolnavi care au suferit rezecţii intestinale de lungimi similare, la cei la care s-a rezecat numai intestinul subţire diareea a fost în medie de 410 ml/24 ore, pierderile de Na^+ de 19 mEq şi cele de K^+ de 20 mEq, în timp ce la cei care au suferit rezecţii intestinale şi hemicolectomie dreaptă diareea a fost în medie de 906 ml/24 ore, pierderile de Na^+ de 57 mEq şi cele de K^+ de 40 mEq. Rezecţiile întregului ileon şi colon, dar cu menţinerea jejunului, au produs o diaree de 2 200 ml/24 ore, cu pierderi de Na^+ de 280 mEq şi de K^+ de 52 mEq.

Aceste diferențe sînt consecința pierderii funcției colonice de recuperare a apei și electroliților, dar și a efectului diareigen al sărurilor biliare ajunse în mari cantități în colonul stîng, atunci cînd s-a asociat hemicolectomia dreaptă. Pierderile masive hidro-electrolitice determină depleție cronică hidro-electrolitică, însoțită de acidoză hipercloremică. Concomitent, este alterată și absorbția principiilor alimentari, ceea ce are ca urmare instalarea unui sindrom carențial complex.

Absorbția lipidelor este profund tulburată, mai ales după rezecții largi ileale, nu atît ca urmare a malabsorbției propriu-zise, cît datorită maldigestiei din cauza scăderii *pool*-ului sărurilor biliare și a perturbării florei microbiene. Steatoreea este variabilă în funcție de prezența sau absența ileonului, la lungimi similare de intestin rezecat reprezentînd 72% din cantitatea totală de lipide ingerate la cei la care s-a practicat rezecția ileonului și a valvei ileocecale și numai 22% cînd ileonul a rămas pe loc. În cazurile în care nu au fost rezecați ultimii 40 cm de ileon, steatoreea a fost de 10% din ingesta, iar cînd numai jejunul a rămas pe loc steatoreea a variat între 30 și 100% din ingesta. Aceste diferențe se explică prin rolul major al ileonului în absorbția sărurilor biliare, de care depinde în cea mai mare măsură absorbția intestinală a grăsimilor. În cazul rezecțiilor ileale malabsorbția sărurilor biliare, urmată de eliminarea lor crescută în scaune, determină scăderea *pool*-ului de săruri biliare și a nivelului lor intrajejunal sub concentrația critică micelară necesară absorbției lipidelor (10) (a se vedea „Digestia și absorbția lipidelor"). Steatoreea agravează diareea, deoarece ajungerea în colon a unor cantități crescute de acizi grași inhibează absorbția de apă și electroliți (7). Tulburările metabolismului lipidic produc hipolipidemie, prin scăderea trigliceridelor și a fosfolipidelor, neconcordantă cu importanța steatoreei, și mai ales hipocolesterolemie masivă. Concomitent, este alterată și absorbția vitaminelor liposolubile, cu tulburări consecutive ale metabolismului fosfocalcic (hipovitaminoză D), cu „hipoprotrombinemie" (hipovitaminoză K), prezentă la 1/3 din pacienți în primul an după operație și la 1/2 în cel de al doilea an, dar neînsoțită de un sindrom hemoragic (10).

Creatoreea este foarte frecventă la cei care au suferit rezecții masive intestinale, la pacienții la care s-a păstrat doar jejunul atingînd 8—10 g/24 ore, deci, aproape 100% din ingesta. Faptul că în scaun se găsesc peste 50% polipeptide, confirmă că în aceste condiții digestia proteinelor are loc, dar este profund alterată absorbția produșilor de digestie. Alteori creatoreea este paralelă cu steatoreea, la rezecții similare ca lungime valoarea creatoreei depinzînd de prezența sau absența ileonului, unde se realizează obișnuit absorbția aminoacizilor. Astfel, la un lot de operați la care ileonul a rămas pe loc creatoreea medie a fost de 3,2 g/24 ore, iar după ablații ileale a fost de 7,9 g/24 ore. Parte din N fecal provine în aceste condiții și din enteropatia exsudativă și din degradarea celulelor intestinale, a căror descuamare este intensificată sub acțiunea sărurilor biliare neresorbite ajunse în colon. În cazul cînd nu sînt compensate printr-un aport proteic corespunzător, pierderile azotate determină hipoalbuminemie, topirea maselor musculare și scăderea ureei urinare.

Absorbția glucidelor este alterată proporțional cu lungimea intestinu-

lui rezecat. Ca urmare, încărcarea orală cu glucoză determină curbe plate sau turtite, iar testul cu xiloză arată valori foarte scăzute (xilozemie sub 250 mg/l la 2 ore și xilozurie sub 6 g la 5 ore) (3). Lactoza nu se absoarbe din intestin și de aceea provoacă diaree. Glicemia bazală nu este însă modificată, datorită stimulării gluconeogenezei (5).

Anemia este foarte frecventă după rezecții intestinale largi, dar deobicei este moderată din cauza terapiei antianemice aplicate. Cauzele anemiei sînt multiple și intricate, mai importante fiind: denutriția proteică, hiposideremia, scăderea siderofilinei serice, malabsorbția acidului folic (mai ales după rezecții jejunale) și a vitaminei B_{12} (consecutiv rezecțiilor ileale), aceasta din urmă agravată de pulularea microbiană.

Absorbția metalelor bivalente (calciul, magneziul, zincul, cuprul) se face de asemenea deficitar și, ca urmare, concentrația lor serică scade. Manifestările clinice sînt însă reduse, depinzînd mai ales de scăderea Ca^{2+} și a Mg^{2+} (tetania), sau de cea a Ca^{2+} și a vitaminei D (osteoporomalacie).

În afara acestor consecințe directe ale rezecțiilor masive de intestin subțire, trebuie menționate și o serie de consecințe indirecte, prezente cu o intensitate mai redusă și la cei care au suferit rezecții mai puțin largi de intestin. Dintre acestea menționăm: pulularea microbiană intraluminală, tulburările metabolismului sărurilor biliare, modificările motricității și secreției gastrice, hiperoxaluria și calculoza oxalică.

— Modificările florei bacteriene a intestinului subțire sînt aproape constant prezente cînd rezecția intestinală a înlăturat și valva Bauhin. În condiții fiziologice, flora microbiană este foarte rară în jejun, crește în ileon, mai ales în ileonul terminal și atinge niveluri foarte ridicate în cec. După rezecții ileale are loc o pululare microbiană intensă (10^{-9}/ml în ileon, 10^{-6}/ml în jejun), mai ales cu germeni coliformi, enterobacterii și lactobacili. În schimb, după rezecții jejunale scurte echilibrul ecologic intestinal nu este perturbat, dacă prin intervenția efectuată nu a rezultat o ansă oarbă. Dezechilibrul microbian după rezecții intestinale nu este doar consecința înlăturării valvei ileocecale, dar și a tratamentelor intense și repetate cu antibiotice, a diminuării capacităților imunitare din cauza denutriției, a alterărilor motricității etc. Consecințele pululării microbiene constau în: carența de vitamină B_{12} și acid folic, transformarea acizilor aminați aromatici în produși neutilizabili și mai ales alterări structurale ale acizilor biliari, care provoacă steatoree, hidroxilarea acizilor grași și transformarea lor în produși cu acțiune laxativă, care produc diaree colică și lezarea directă a mucoasei intestinale prin germeni, toxine și/sau subproduși (acizi biliari liberi, acizi grași dehidroxilați etc.). De aceea, pulularea mcrobiană trebuie combătută prin antibioterapie adecvată, pe baza determinării sensibilității germenilor izolați, în caz contrar contribuind, prin efectele nocive menționate, la agravarea malnutriției pacientului (12).

— Tulburările metabolismului sărurilor biliare sînt consecința pierderii lor exagerate prin scaun. În condiții fiziologice pierderile zilnice de săruri biliare prin scaun sînt de aproximativ 600 mg, pierderi total compensate de sinteza hepatică ce poate acoperi pierderi de pînă la 20% din *pool*-ul total (3—5 g). Sărurile biliare sînt reabsorbite în

proporție de 80% în intestinul subțire și 20% în colon. În jejun se absoarbe prin difuziune pasivă o cantitate redusă, în special de acid chenodeoxicolic și mai puțin acid colic și numai sub formă de glicinoconjugați, în timp ce în ileon resorbția este activă, intensă și constă în acizi colic și deoxicolic, exclusiv sub formă de taurinoconjugați. Rezecțiile masive de intestin subțire produc, încă din perioada imediat postoperatorie, pierderi importante de săruri biliare, care scad *pool*-ul total și concentrația lor intrajejunală la valori de 1—3 μm/ml (normal 6—12 μm/ml), sub nivelul critic micelar și produc maldigestie lipidică (fig. 169). Sinteza hepatică de acizi biliari fiind continuă, iar ciclul enterohepatic al acestora fiind mai rar noaptea și pierderile lor mai reduse, grăsimile vor fi mai bine hidrolizate dimineața (cel puțin în primele 30 de minute) decît seara. În colon se absorb doar aproximativ 20% din sărurile biliare, în special acid deoxicolic, rezultat din acidul colic sub influența florei colonice.

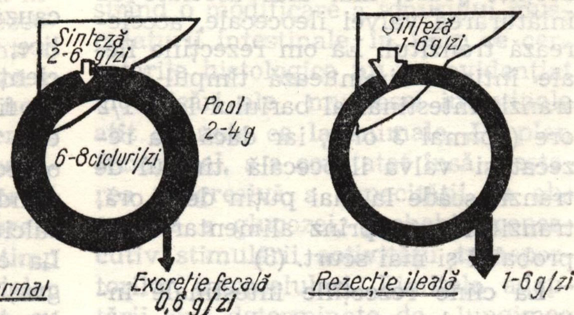


Fig. 169 — Schema circulației enterohepatice a sărurilor biliare în condiții normale și după rezecție ileală, cînd se produce creșterea excreției și scăderea *pool*-ului lor (reprodusă după Hill R. B. și Kern F., 1979).

După rezecțiile ileale există malabsorbție de săruri biliare, chiar dacă colonul este prezent, deoarece, neabsorbite din cauza lipsei ileonului, sărurile biliare ajung în colon în cantități crescute care nu pot fi absorbite și de aceea alterează mucoasa și îi diminuează capacitatea de absorbție, concomitent stimulînd motilitatea colică și scăzînd timpul de contact (13).

În rezecțiile ileale asociate cu hemicolectomie dreaptă pierderile de săruri biliare cresc și mai mult, în special ca urmare a pululării microbiene intraluminale, care stimulează deconjugarea și dehidroxilarea sărurilor biliare, procese care au loc obișnuit în colon. Deconjugarea eliberează acizii biliari din combinațiile lor cu glicina și taurina, iar acizii biliari liberi scad solubilitatea lipidelor, deoarece nu formează micelii și în același timp alterează și funcționalitatea mucoasei, iar dehidroxilarea transformă acizii colic și chenodeoxicolic în acid deoxicolic și, respectiv, acid litocolic, care sînt puțin absorbabili și de aceea vor mări pierderile de acizi biliari.

Malabsorbția sărurilor biliare, cu atît mai gravă cu cît rezecțiile au fost mai largi, mai ales dacă rezecția ileală a fost asociată și cu hemicolectomie dreaptă, determină o serie de tulburări ale metabolismului acizilor biliari, atît cantitative (accelerarea *turnover*-ului, diminuarea *pool*-ului), cît și calitative (diminuarea sărurilor din colon, creșterea acizilor liberi). Aceste tulburări, la rîndul lor, vor altera diges-

tia lipidică în jejun, vor provoca diaree hidro-electrolitică și enteropatie exsudativă în colon, iar la nivel hepato-biliar vor favoriza producerea litiazei biliare prin hipocolesterolemie și întreruperea ciclului enterohepatic al acizilor biliari. (9). Diareea, prezentă în cazul rezecțiilor intestinale întinse, în condițiile unor pierderi importante și rapide de săruri biliare și ale scăderii *pool*-ului lor și al cantității care ajunge în colon, este consecința malabsorbției sărurilor biliare din cauza importanței rezecției, al efectului laxativ al acizilor grași hidroxilați etc.

Litiaza biliară, prezentă la aproximativ 30% din pacienții cu rezecții ileale întinse — frecvență care crește cu timpul de la intervenție — este consecința secreției unei bile litogene, din cauza alterării circuitului enterohepatic al sărurilor biliare. (9)

— Tulburările motricității și secreției gastrice după rezecții intestinale largi au fost descoperite experimental și ulterior au fost evidențiate și la om. Astfel, la șobolan și cîine rezecțiile intestinale înalte diminuează ușor tranzitul global, iar rezecțiile joase, mai ales asociate cu înlăturarea valvei ileocecale, accelerează tranzitul. La om rezecțiile ileale întinse diminuează timpul de tranzit intestinal al bariului la 1 1/2 ore (normal 3 ore), iar dacă s-a rezecat și valva ileocecală timpul de tranzit scade la mai puțin de o oră, tranzitul unui prînz alimentar fiind probabil și mai scurt. (3)

La cîine rezecțiile intestinale întinse produc constant hipersecreție gastrică imediată, care nu se modifică cu timpul. (6) Această tulburare a fost semnalată rar și la om, cu o intensitate mai redusă, dar cînd apare este foarte refractară la tratament. Semnalată la 1 din 3 pacienți care au suferit rezecții intestinale largi, încă din perioada imediat postoperatorie, hipersecreția gastrică nu este corelată ca frecvență și gravitate cu lungimea intestinului rezecat și dispare de obicei după aproximativ 2 săptămîni. Persistența cronică a hipersecreției gastrice ar fi prezentă doar la 10—20% din operați, cantitățile secretate spontan putînd depăși chiar 2 l/24 ore și putînd provoca ulcere duodenale sau hemoragii digestive gastro-duodenale, vome, accentuarea diareei, maldigestie prin acidificarea pH-ului intestinal, care inhibează enzimele intraluminale și malabsorbția prin alterările mucoasei intestinale. Nu se cunoaște mecanismul acestei hipersecreții gastrice acide, unii autori o atribuie înlăturării unor celule care secretă inhibitori ai secreției gastrice, alții stimulării secreției de gastrină (G-34), sau alterării inactivării hormonului (care este degradat în special în rinichi), alții stimulării vagului, deși la cîine vagotomia nu a avut nici un efect util, iar alții unui factor stimulant încă necunoscut. (6)

— Hiperoxaluria, permanentă la cei cu rezecții ileale sau colice, este cauza determinantă a calculozei oxalice, frecvent observată la acești pacienți (7—10% din cazuri). În condiții fiziologice oxalatul din alimente este puțin absorbit din intestin, deoarece se combină cu calciul, formînd cristale insolubile de oxalat de calciu, care se elimină prin fecale. La cei cu rezecții intestinale acizii grași rezultați prin hidroliza lipidelor sînt puțin absorbiți din cauza scăderii *pool*-ului de săruri biliare și, avînd o afinitate mai mare decît acidul oxalic pentru calciu și magneziu, se combină cu aceste metale formînd săpunuri. Ca urmare, în lumenul intestinal rămîne o canti-

tate crescută de acid oxalic liber, care se absoarbe mai ales în colon, ajungînd în urină în cantități crescute. (15)

Parte din oxalatul urinar provine însă din metabolismul endogen, ca urmare a tulburării ciclului enterohepatic al acizilor biliari. Deci, la cei cu rezecții întinse intestinale hiperoxaluria este atît de proveniență alimentară (70 mg/24 ore) cît și endogenă (30 mg/24 ore) (3).

Rezecțiile masive de intestin, mai ales dacă se asociază și cu hemicolectomie dreaptă, provoacă o malabsorbție importantă care afectează toți constituenții chimului intestinal și care se datorează, în parte, diminuării suprafeței mucoasei intestinale și, în parte, unor efecte indirecte care alterează și mai mult malabsorbția propriu-zisă, în special tulburării metabolismului acizilor biliari. De aceea, în timpul fazei de adaptare, bolnavul trebuie să rămînă sub o atentă supraveghere medicală și să i se prescrie un tratament dietetic și medicamentos, care să minimalizeze efectele nocive ale intervenției și să stimuleze adaptarea funcțională a intestinului.

După aproximativ un an de la intervenție mulți dintre cei cu rezecții intestinale masive ajung într-o fază de echilibru, putînd să ducă o viață mai mult sau mai puțin normală, dar cu un regim alimentar controlat (8). Prin testele de absorbție (testul cu xiloză, încărcarea orală cu glucoză) se constată o ameliorare netă a absorbției glucidelor, în timp ce absorbția lipidelor și a protidelor nu se corectează decît inconstant, cu toate că steatoreea și creatoreea scad masiv consecutiv tratamentului aplicat; de asemenea, nu se normalizează nici absorbția vitaminei B_{12} și nici diareea apoasă și pierderile sodate. Ameliorarea funcțiilor digestive prezintă mari variații individuale, dar numai rare ori după rezecții intestinale masive se poate reveni la o alimentație obișnuită.

Cercetările efectuate pe animale și pe oameni, care au suferit rezecții intestinale întinse, au demonstrat că adaptarea intestinului restant este atît morfologică cît și funcțională (8). La șobolan și cîine rezecția intestinală este urmată de lărgirea calibrului intestinal și de hipertrofia mucoasei intestinului subjacent, tradusă prin creșterea dimensiunilor vilozităților și a lungimii criptelor, creșterea numărului microvililor pe celule și a numărului celulelor epiteliale, accelerarea vitezei regenerării celulare. Aceste modificări morfologice se produc mai ales dacă, după rezecție, animalul este hrănit pe gură și sînt mai reduse dacă alimentația se face parenteral, ceea ce sugerează că trecerea chimului alimentar ar stimula secreția unui „factor intestinal de creștere", poate un hormon polipeptidic gastro-intestinal (enteroglucagonul?). La om examenele radioscopice au evidențiat dilatația anselor sabjacente și alungirea intestinului opacifiat, demonstrînd o modificare a tonusului musculaturii intestinale, în timp ce cercetările histologice nu au evidențiat modificări ale mucoasei intestinale atît de nete ca la animale. Pe plan funcțional, s-a constatat însă creșterea progresivă a capacității de absorbție a glucozei, probabil, consecutiv stimulării activității transportorilor intracelulari. Limitele adaptării sînt determinate de lungimea intestinului rezecat și de topografia sa, rezecțiile intestinului distal, mai ales însoțite de suprimarea valvei ileocecale, fiind mult mai greu suportate comparativ cu cele ale intestinului proximal (8).

Rezecțiile intestinale scurte

Rezecțiile intestinale scurte (sub 1 m) sînt bine suportate, lungimea totală a intestinului subțire fiind mult supradimensionată față de necesitățile normale ale digestiei și absorbției. Consecințele diferă însă în funcție de sediul segmentului rezecat.

Rezecțiile scurte ale intestinului superior sau mijlociu nu influențează semnificativ absorbția intestinală, deși jejunul este sediul celor mai importante procese de digestie-absorbție, iar pentru anumiți constituenți este considerat ca locul de elecție al absorbției (fier, calciu, folați etc.). Aceasta se datorează faptului că ileonul poate suplini pierderea jejunului și este segmentul intestinal unde are loc exclusiv resorbția acizilor biliari și a vitaminei B_{12}. Rezecțiile jejunale scurte nu sînt urmate de diaree, steatoree sau creatoree, eliminările de sodiu prin fecale sînt normale, iar cele de potasiu, deși uneori ușor crescute, nu se însoțesc de semnele hipokaliemiei (excepție făcînd afecțiunile care lasă sechele ca: boala Crohn, enterita actinică etc.). Absorbția fierului, calciului și folaților se face obișnuit normal, iar scăderile sideremiei și folatemiei bazale nu se datorează malabsorbției (folemia provocată fiind normală la 50% din pacienți). Testele cu xiloză și lactoză sînt în general normale, starea generală nu este alterată.

Rezecțiile scurte pure ale intestinului inferior sînt de asemenea bine suportate, diareea este rară și nu provoacă pierderi importante de Na^+ sau K^+, steatoreea se menține în limite normale, cu toate că ar trebui să fie crescută, deoarece la acești pacienți au loc pierderi de săruri biliare, reabsorbția acestor constituenți avînd loc exclusiv în ileon. Dar sintezele hepatice crescute de acizi biliari mențin în limite normale *pool*-ul acizilor biliari și ca urmare este depășită concentrația micelară critică. Doar în cazul unor pululări microbiene excesive, sau al incapacității hepatice de a mări sintezele de acizi biliari la nivelul pierderilor, se produce steatoree. Singura perturbare frecventă a rezecțiilor ileale pure este malabsorbția vitaminei B_{12}, evidențiată și prin testul Schilling, care este cu atît mai alterat cu cît lungimea ansei rezecate este mai mare și dimensiunile ileonului terminal restant mai mici.

Rezecțiile scurte ale intestinului inferior, însoțite de suprimarea valvei ileocecale și de hemicolectomie dreaptă, au consecințe mult mai severe, datorită în special pierderii funcțiilor colonului. Diareea, intensă încă din perioada imediat postoperatorie, deși se atenuează ulterior, a persistat la 1 din 2 operați, greutatea medie a scaunului a fost de 350 g/24 ore, pierderile de Na^+ de 25 mEq și cele de K^+ de 20 mEq. Steatoreea, prezentă la jumătate din operați, moderată la 25% și importantă la 25%, la care s-a notat și o importantă pululare microbiană, se datorează în primul rînd incapacității hepatice de a stimula sinteza de acizi biliari la nivelul pierderilor prin scaun, urmată de scăderea *pool*-ului sărurilor biliare și de diminuarea concentrației lor intraluminale sub nivelul micelar critic. O dovadă în plus pentru rolul pierderilor de acizi biliari în patogenia steatoreei, este agravarea acestei tulburări consecutiv administrării de colestiramină, un chelator al sărurilor biliare, care mărește eliminarea lor prin scaune.

Absorbția sărurilor biliare scade proporțional cu lungimea de intestin rezecată, fiind considerabil redusă

după rezecții de peste 60 cm. Rezecțiile ileale de 40 cm scad intens reabsorbția acidului colic, dar ficatul poate compensa aceste pierderi și ca urmare *pool*-ul total al acizilor biliari nu se va modifica, în schimb, se va schimba raportul lor prin diminuarea *pool*-ului colaților neînsoțită de variații ale celui al chenodeoxicolaților, ceea ce va avea ca urmare creșterea concentrației jejunale a glicinodeoxicolaților la 30—70% (normal 20—30%). Această diferență ar putea fi consecința absorbției mai ușoare a acidului chenodeoxicolic în jejun, prevenind astfel malabsorbția sa ileală. În cazul cînd rezecției ileale i se asociază și o rezecție colică, *pool*-ul acidului chenodeoxicolic cade la zero, ca rezultat al suprimării absorbției sale în ileonul terminal și colon, iar raportul dintre sărurile biliare glicinoconjugate și cele taurinoconjugate crește la 10—20 (normal 2—5), fie datorită resorbției glicinoconjugaților în jejunul rămas pe loc, în timp ce taurinoconjugații se absorb mai ales în ileon, fie ca urmare a faptului că taurina se găsește în cantități mai reduse decît glicina din cauza malabsorbției aminoacizilor. În toate aceste cazuri sinteza crescută hepatică de săruri biliare se evidențiază prin scăderea colesterolemiei.

Creatoreea, normală la 1/2 din rezecați, moderată la 1/3 și severă la 1/3, este consecința lezării mucoasei intestinale de către sărurile biliare, urmată de pierderea de proteine plasmatice și de intensificarea descuamărilor epiteliului intestinal. Dovada acestui mecanism este diminuarea creatoreei sub influența colestiraminei, care suprimă efectul diaretogen al sărurilor biliare. Hipoalbuminemia, consecutivă pierderilor de proteine plasmatice în lumenul intestinal, nu este prea frecventă.

Testul cu xiloză este alterat la jumătate din rezecați, probabil, în special din cauza degradării zahărului în lumenul intestinal ca urmare a perturbării florei bacteriene.

Sideremia și folatemia bazală sînt scăzute, mai puțin din cauza malabsorbției și mai probabil ca urmare a inflamației mucoasei și a altor factori, iar hipocalcemia este consecința hipoalbuminemiei. Testul Schilling este frecvent tulburat, atît din cauza malabsorbției vitaminei B_{12}, cît și a consumului ei de către flora bacteriană.

Rezecțiile intestinale scurte, atît de jejun cît și de ileon, sînt în general bine suportate, tulburări mai severe producînd doar asocierea rezecției ileale cu hemicolectomia dreaptă mai mult sau mai puțin întinsă. Dar și în aceste cazuri, consecințele sînt mai degrabă ale efectelor indirecte, menționate anterior, decît ale diminuării lungimii intestinale.

Scurtcircuitul jejuno-ileal

Scurtcircuitul jejuno-ileal, preconizat pentru tratamentul obezităților monstruoase, exclude aproape total intestinul subțire, anastomozînd aproximativ 30 cm jejun cu 20 cm ileon. Astfel, cea mai mare parte a alimentelor ingerate, de altfel fără nici o restricție, nu mai sînt digerate și absorbite, ci se elimină prin scaun (1). Această intervenție chirurgicală, grevată de o mortalitate imediată ridicată (1,6—4,1%) și de numeroase complicații severe postoperatorii, pentru a fi eficientă trebuie să excludă aproximativ 90% din totalul intestinului subțire. Continuitatea digestivă se restabilește prin anastomoză termino-laterală sau termino-terminală, segmentul intestinal exclus fiind anastomozat

cu cecul, transversul sau sigmoidul. În funcție de lungimea jejunului sau a ileonului anastomozate, se diferențiază mai multe tipuri și anume: tipul I, în care jejunul este mai lung, tipul III în care se menține mai mult ileon și tipul II în care cele două segmente sînt egale (3).

Consecințele acestei intervenții chirurgicale, care realizează un sindrom de malabsorbție iatrogenică, cu consecințe uneori atît de grave încît trebuie reintervenit pentru refacerea circuitului digestiv normal, sînt pe de o parte determinate de diminuarea suprafeței absorbante și pe de altă parte de influențele exercitate asupra altor segmente digestive și asupra florei endoluminale.

Modificările mucoasei intestinului menținut în funcție, studiate pe animale morfometric, radiologic, histologic, enzimologic sugerează instalarea unei hipertrofii, care ar mări în timp capacitatea de absorbție. Dar rezultatele obținute sînt variabile, mai ales cele enzimologice, de aceea se admite că procesul de adaptare morfologică și funcțională este inconstant, variabil, și destul de slab. De altfel perfuziile intestinale cu leucină și glicilleucină, maltoză și glucoză nu au evidențiat ameliorări obiective ale absorbției, în schimb, absorbțiile segmentare ale galactozei și alaninei, precum și cele ale glucozei în concentrații crescute au sporit-o semnificativ. Mucoasa intestinului exclus din circuit tinde să se atrofieze, mai ales la distanță de sediul anastomozei.

Secreția gastrică bazală, dar nu și cea stimulată, crește inconstant și întotdeauna moderat după șunturi jejuno-ileale. Paralel crește moderat și gastrinemia bazală și postprandială. Aceste modificări, care ar putea prelungi secreția acidă postprandială, nu par a deține nici un rol în mecanismul malabsorbției și nici în producerea de ulcere gastro-duodenale.

Sinteza hepatică de acizi biliari este intensificată, mai ales după șunturile jejuno-ileale de tipul I, care, excluzînd cea mai mare parte a ileonului — sediul principal al reabsorbției acizilor biliari —, determină pierderi importante ale acestor constituenți prin scaun și tulburări ale metabolismului lor din cauza pulularii bacteriene. Intensificarea compensatorie a sintezei hepatice de acizi biliari scade constant colesterolemia și crește raportul glicino/taurinoconjugați și raportul acizi biliari primari/acizi biliari secundari. După șuntul jejuno-ileal tip I, *pool*-ul acidului colic nu se modifică, în schimb, scade după anastomoza tip III.

Consecutiv acestor tulburări ale metabolismului acizilor biliari, crește concentrația biliară a colesterolului, existînd riscul litiazei biliare, de altfel greu de apreciat deoarece aproximativ 1/3 din obezii operați au litiază, crește concentrația plasmatică a acizilor chenodeoxicolic și litocolic, substanțe cu acțiuni hepatotoxice, scade concentrația duodenală de săruri biliare și, consecutiv, se reduce la jumătate solubilitatea micelară a lipidelor, ajunge în colon un exces de săruri biliare și acizi grași liberi, provocînd iritații și alterînd absorbția (4, 10).

Secreția pancreatică externă este de asemenea alterată, mai ales din cauza depleției proteice, care urmează intervenției. În primul an postoperator scade semnificativ atît activitatea amilazică cît și cea lipazică, după care aceste tulburări secretorii se corectează, excepție făcînd șunturile tip III, în care segmentul jejunal fiind foarte scurt nu poate elibera cantitățile necesare de hormoni pancreatostimulanți.

Motricitatea gastrică nu pare modificată, dar timpul oro-cecal al

tranzitului baritat este doar de 10—20 minute în primele luni postoperator. În al doilea an timpul de tranzit oro-cecal în șunturile termino-laterale se alungește, capul coloanei baritate ajungînd la cec în 45—120 minute, iar coada ei după 210—300 minute. Uneori se constată radioscopic un reflux baritat în segmentul intestinal exclus, care ar minimaliza malabsorbția în șunturile jejuno-ileale termino-laterale.

Proliferarea florei bacteriene anaerobe în segmentul intestinal exclus, în afară de producerea unei diarei severe cu enteropatie exsudativă, ar mai produce: megacolon și sindrom de pseudoocluzie colică, poliartrită, leziuni hepatice etc. Pulularea microbiană în segmentul intestinal funcțional este excepțională în șunturile jejuno-ileale termino-terminale și inconstantă în cele termino-laterale. Deși insuficiența biliopancreatică, excluderea unei regiuni masive secretantă de IgA și depleția proteică ar trebui să favorizeze proliferarea bacteriană, testul cu glicocolat marcat cu ^{14}C, sau dozarea acizilor biliari liberi în duoden, nu au dat rezultate convingătoare. De altfel tratamentele cu antibiotice nu au avut nici o influență asupra steatoreei, dar în șunturile jejuno-ileale termino-laterale au ameliorat absorbția vitaminei B_{12}.

Șunturile jejuno-ileale influențează și descărcările postprandiale de hormoni gastro-intestinali, răspunsul gastrinic crescînd de două ori, cel neurotensinic de 8 ori, cel enteroglucagonic de 16 ori, în timp ce descărcările insulinice și de polipeptid pancreatic nu s-au modificat, iar cele de GIP au scăzut la 1/5 (3).

Consecințele acestor multiple tulburări ale șunturilor jejuno-ileale sînt multiple și complexe (2). În primele săptămîni se instalează o diaree severă (5—15 scaune lichide pe zi), care necesită instituirea unui tratament de încetinire a tranzitului intestinal. După 2—5 luni la majoritatea operaților — mai precoce la cei cu șunt jejuno-ileal termino-lateral — numărul scaunelor scade sub 5 pe zi, mai ales dacă regimul alimentar conține cantități reduse de lipide, lactoză, fibre. În timpul celui de al doilea an de la operație, în condițiile unui aport lipidic normal, greutatea scaunului a fost în medie de 500 g/24 ore.

Efectuarea diverselor teste de absorbție a precizat existența de modificări variate. Astfel testul cu xiloză este constant alterat, ca urmare a diminuării suprafeței absorbante și nu se ameliorează nici în anul al doilea postoperator (după 5 ore xilozuria fiind de 1—3 g).

Testul Schilling arată tulburări de absorbție, mai ales cînd lungimea ileonului restant este sub 25 cm. Aceste tulburări tind să se amelioreze după un an de la intervenție, spontan în șunturile jejuno-ileale termino-terminale, sau sub influența antibioterapiei în cele termino-laterale. Curbele hiperglicemice prin administrare orală de glucoză și, mai ales de lactoză, sînt turtite. Pierderile de lipide în fecale, prezente la aproximativ 95% din operați, sînt de obicei mai mari de 20% din ingesta și nu par a se ameliora postoperator, ele depinzînd în primul rînd de pierderile de săruri biliare prin scaun, ca și în cazul rezecțiilor ileale întinse. Pierderile azotate prin fecale sînt de asemenea crescute, depinzînd de conținutul lipidic al rației alimentare, iar dozările aminoacizilor serici după ingestia de proteine evidențiază tulburări profunde ale absorbției lor. De asemenea este alterată absorbția vitaminei D și a calciului.

Pierderea în greutate, care de obicei în primele 6 luni după operație

ajunge la aproximativ 30% din greutatea preoperatorie și apoi se stabilizează în cursul celui de al doilea an, este consecința în primul rînd a scăderii aportului alimentar, din cauza grețurilor și a vărsăturilor, dar mai ales a diareei imperioase, provocată de grăsimi și lactate și a flatulenței produsă de glucide (2).

Malabsorbția intestinală și aportul alimentar scăzut se repercutează în primul rînd asupra metabolismului protidic, în primele luni postoperator producîndu-se scăderea masei de țesut slab și modificări ale profilului aminoacizilor serici similare celor din Kwashiorkor. Aceste modificări sînt de obicei moderate și reversibile prin mărirea aportului proteic. Steatoza moderată hepatică prealabilă intervenției se accentuează în primele săptămîni postoperator, apoi regresează lent, pe măsura creșterii capitalului proteic. La aproximativ 5% din operați se produce ciroză hepatică, în patogenia căreia, în afara carenței proteice, intervin și anumiți factori hepatotoxici încă necunoscuți. Capitalul hidric și sodic al organismului nu este modificat după instituirea de șunturi jejunoileale, în schimb, se produce frecvent depleție potasică, cu hipokaliemie și chiar cu manifestări clinice acute. De asemenea, s-a observat și o tendință la acidoză metabolică, probabil consecutivă alterării funcțiilor tubulare renale. Diminuarea concentrației serice a fierului și a folaților, mai tîrziu și cea a vitaminei B_{12}, ar trebui să determine anemii carențiale, mai ales că există concomitent și o depleție proteică importantă. Cu toate acestea frecvența anemiilor este sub 3%. Malabsorbția de calciu și vitamină D provoacă perturbări profunde ale metabolismului fosfocalcic. Calcemia și magneziemia scad în primele 6 luni postoperator și la 5—10% din pacienți apar chiar manifestări clinice acute, corectabile prin administrarea de calciu și magneziu. Concentrația serică a 25-HCC este diminuată la jumătate din operați, ca urmare a malabsorbției vitaminei, a pierderilor prin ciclul enterohepatic, a expunerii insuficiente la soare și eventual a alterării hidroxilării hepatice. Tulburările provocate de aportul de lactate (intoleranța la lactoză), malabsorbția calciului din cauza scăderii suprafeței mucoasei absorbante și a excesului de acizi grași și mai ales din cauza hipovitaminozei D, au ca rezultat producerea osteomalaciei, complicație tardivă gravă a acestor intervenții chirurgicale. S-au mai raportat carențe ale altor vitamine, mai ales carotenul seric scăzînd profund în primele luni postoperator, precum și carența unor oligoelemente, în special depleții importante de Zn și Cu. Hiperoxaluria, prezentă la 2/3 din operați, consecutivă absorbției colonice crescute a oxalaților, poate provoca o nefropatie și favorizează producerea litiazei renale observată la 5—20% din cei cu șunturi jejuno-ileale (16). Aceste multiple și severe consecințe ale șunturilor jejuno-ileale au făcut ca în prezent un număr din ce în ce mai mare de autori să renunțe la această „iluzie terapeutică" (3).

Bibliografie selectivă

1. BABER J. C., HAYDEN W. F., THOMPSON B. W. — *Amer. J. Surg.*, 1973, 126, 769.

2. BACKMAN L. — *Acta Chir. Scand.*, 1975, 141, 424.

3. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. Doin Editions Paris, 1980, p. 109—125.

4. BRUNSQAARD A., SORENSEN T. I. A., JUSTESEN T., KRAG E. — *Scand. J. Gastroent.*, 1976, 11, 833.
5. BURY K. D. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1972, 135, 179.
6. BUXTON B. — *Gut*, 1974, 15, 229.
7. CUMMINGS J. M., JAMES W. P. T., WIGGINS M. J. — *Lancet*, 1973, 1, 344.
8. DOWLING R. H., BOOTH C. C. — *Lacent*, 1972, 11, 146.
9. DOWLING R. H., BELL G. D., WHITE J. — *Gut*, 1972, 13, 415.
10. FALOON W. W., RUBULIS A., KNIPP J., SHERMAN C. D., FLOOD M. S. — *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1979, 30, 21.
11. HAYMOND H. E. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1935, 61, 693.
12. MAINGUET P. — *Acta Gastro-Ent. Belg.*, 1972, 35, 210.
13. Mc LEOD, WIGGINS M. S. — *Lancet*, 1968, 1, 874.
14. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions Villeurbanne 1976, p. 192.
15. MODIGLIANI R., LABAYLE D., AYMES C., DENVIL R. — *Scand. J. Gastroenter.*, 1978, 13, 187.
16. O'LEARY J. P., THOMAS W. C., WOODWARD E. R. — *Amer. J. Surg.*, 1974. 127, 142.
17. WINAWER S. J., ZAMCHECK N. — Pathophysiology of small intestine resection in man. În: Progress in Gastroenterology, sub red. Glass G. B. J., Grune-Stratton, New York, 1968, p. 339—356.

Intestinul gros

Anatomia funcţională a intestinului gros

Segmentul terminal al tractului digestiv — intestinul gros — este un tub lung de 140—180 cm, cu diametrul în scădere progresivă de la cec (8,5 cm) pînă la joncţiunea sigmoidorectală (2,5 cm), închis la ambele capete prin formaţiuni sfincteriene (ileocecal şi anal). Din punct de vedere topografic, intestinul gros este divizat în următoarele porţiuni: cec, colon ascendent, colon transvers, colon descendent, colon sigmoid, rect şi canalul anal. Mai importantă pentru funcţionalitatea intestinului gros este împărţirea în două segmente şi anume: *colonul proximal*, care cuprinde cecul, ascendentul şi jumătatea dreaptă a transversului, derivă embriologic din intestinul mijlociu, are inervaţie şi irigaţie comune cu cele ale intestinului subţire, iar funcţional realizează cea mai mare parte a resorbţiei hidroelectrolitice colonice şi *colonul distal*, care se întinde de la jumătatea transversului pînă la anus, derivă din intestinul posterior, este inervat de parasimpaticul pelvin şi irigat de artera mezenterică inferioară, iar ca funcţie stochează şi evacuează ritmic materiile fecale (5).

Structura intestinului gros

Intestinul gros, similar altor segmente digestive, are peretele constituit din 4 tunici: mucoasa, submucoasa, musculoasa şi seroasa.

Mucoasa

Mucoasa seamănă în multe privinţe cu cea a intestinului subţire, dar este mai groasă decît aceasta şi nu prezintă valvule conivente şi vilozităţi, de aceea suprafaţa sa este netedă. Epiteliul de acoperire, care prin invaginare formează criptele (glandele) Lieberkühn, este alcătuit din aceleaşi tipuri celulare ca şi mucoasa intestinului subţire, de care diferă prin lipsa celulelor Paneth (fig. 170). Celulele cu platou striat sînt asemănătoare structural cu enterocitele şi cu toate că diferă între ele, în marea majoritate a cazurilor au protoplasma clară şi lipsită de granule de secreţie (2,5).

La partea apicală aceste celule prezintă microvili mai puțin înalți și numeroși, iar deasupra acestora un glicocalix. Celulele caliciforme sînt mai numeroase decît celulele cu platou striat. Celulele endocrine, în special argentafine, sînt mult mai rare în intestinul gros, excepție făcînd apendicele. Criptele Lieberkühn, mai adînci decît cele din mucoasa intestinului subțire, sînt constituite dintr-un strat unic de celule, orien-

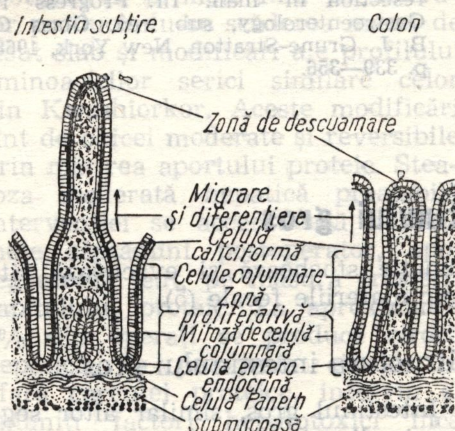


Fig. 170 — Prezentare schematică comparativă a mucoasei intestinului subțire și gros (reprodusă după Williamsen R. C. N. și Chir M., 1978).

tate în spirală, majoritatea caliciforme. Celulele de la fundul criptelor prezintă numeroase mitoze, dovadă a intensității proceselor de reînnoire a celulelor mucoasei. După formarea lor aceste celule migrează spre suprafața mucoasei, se descuamă la jumătatea distanței dintre două cripte și cad în lumen, fiind distruse sau eliminate prin fecale. *Turnover*-ul celulelor epiteliului mucoasei colonice este mai lent decît în intestinul subțire — la om între 4 și 8 zile —, ciclul este mai puțin uniform și un număr mai mare de celule se află în interfază prelungită (faza Go). Lamina propria este reprezentată de un strat subțire de țesut conjunctiv, prezent între cripte, bogat în celule, infiltrat cu limfocite, plasmocite, macrofage.

Mucoasa canalului anal prezintă mai multe pliuri longitudinale permanente (colonetele Morgani), ale căror porțiuni terminale se unesc cu pliurile transversale ale mucoasei formînd valvulele anale. Deasupra valvulelor anale mucoasa este similară cu cea a intestinului gros, la nivelul valvulelor criptele dispar, epiteliul devine pavimentos stratificat nekeratinizat, iar în apropierea orificiului anal se transformă în epiderm (3).

Submucoasa

Submucoasa seamănă cu cea a intestinului subțire și conține plexuri nervoase, vase sanguine mai mari și foliculi limfoizi diseminați, mai frecvenți la nivelul cecului și al apendicelui.

Musculoasa

Musculoasa este alcătuită din două straturi musculare netede, unul intern circular, celălalt extern longitudinal. Stratul intern continuu este ușor deviat de la orientarea strict circulară, din cauza legăturilor pe care le stabilește cu teniile. Unele fibre circulare, împreună cu zonele supraiacente de mucoasă și submucoasă, constituie valvulele rectale (Houston). Stratul extern este discontinuu în cea mai mare parte a intestinului gros, deoarece fibrele longitudinale se organizează în 3 benzi late — *taenia coli* —, situate la distanțe aproximativ egale în jurul circumferinței colonului, între tenii fiind punți constituite dintr-o rețea subțire conjunctivo-elastică și fibre musculare. Din cauză că teniile sînt mai scurte decît lungimea totală a colonului, la examenul macroscopic

colonul apare constituit dintr-o serie de segmente saculare — haustre —, care dispar dacă se secţionează teniile. Dar haustrele nu sînt fixe, se formează, dispar şi reapar în altă formaţie, ceea ce dovedeşte că haustraţia colonului nu este doar anatomică, ci are şi o componentă dinamică datorită activităţii contractile a musculaturii colonice (6). La nivelul sigmoidului şi rectului teniile se răspîndesc, ajungînd să alcătuiască din nou un strat muscular continuu. Aceste fibre musculare longitudinale traversează sfincterul anal intern şi se termină în evantai la nivelul fasciei musculare şi a tegumentului regiunii perianale (3).

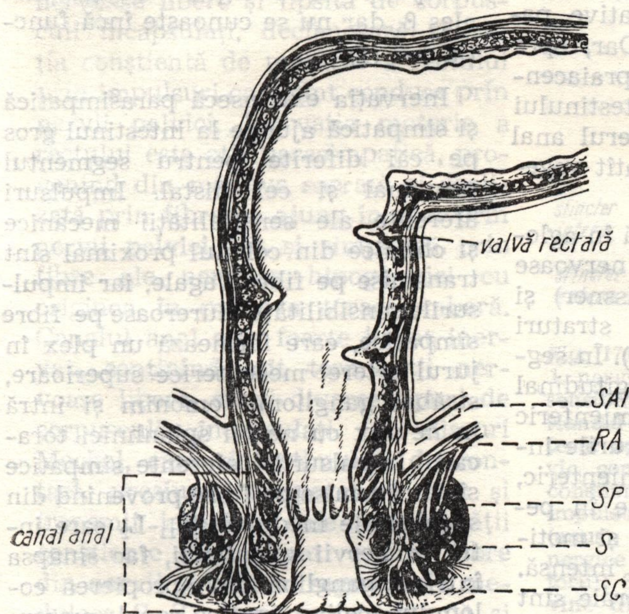


Fig. 171 — Schema sfincterelor analc *SA* — sfincterul anal intern, *SC* — sfincterul subcutanat, *S* — sfincterul superficial, *P* — sfincterul profund (reprodusă după Netter, 1968).

La nivelul canalului anal stratul muscular intern circular se îngroaşe considerabil, constituind sfincterul anal intern (neted). Acest sfincter este înconjurat de un sfincter anal extern (striat), format din 3 părţi: sfincterul subcutanat, un inel muscular, sfincterul superficial mai extern, eliptic, inserat pe coccis şi centrul perianal şi sfincterul profund, care fuzionează la partea superioară cu un fascicul puborectal din muşchiul ridicător anal (3, 4) (fig. 171).

Seroasa

Seroasa peritoneală asigură mobilitatea a mare parte din intestinul gros, doar colonul descendent şi rectul fiind relativ fixe. Peritoneul este separat de tunica musculară printr-un strat subţire de ţesut conjunctiv.

Vascularizaţia intestinului gros

Colonul proximal primeşte irigaţia arterială din mezenterica superioară, iar venele, urmînd reţelei capilare submucoase, se colectează în trunchiuri mai mari şi se termină în marea venă mezenterică. Colonul distal pînă în partea inferioară a rectului este irigat arterial prin ramuri din mezenterica inferioară, iar canalul anal primeşte irigaţia arterială prin ramuri din artera hipogastrică. Venele au un traiect invers, cele ale colonului distal se colectează şi ajung în vena mezenterică inferioară şi apoi drenează sîngele în portă, iar cele din canalul anal ajung în hipogastrică şi drenează sîngele în cava inferioară.

Inervaţia intestinului gros

Inervaţia intestinului gros este similară, pentru cea mai mare parte a sa, cu cea a altor segmente digestive şi constă din plexuri intramurale, influenţate de impulsurile transmise prin fibre vegetative parasimpatice şi simpatice. Dar, spre deosebire de segmentele supraiacente, partea terminală a intestinului gros (canalul anal şi sfincterul anal extern) primeşte inervaţia atît vegetativă cît şi somatică.

Inervaţia intrinsecă constă în aglomerări de neuroni şi fibre nervoase în submucoasă (plexul Meissner) şi mai ales între cele două straturi musculare (plexul Auerbach). În segmentele în care stratul longitudinal este discontinuu, plexul mienteric se află situat sub tenii. Plexurile intramurale, în special cel mienteric, sînt mai puternic dezvoltate în peretele colonului distal, unde şi motilitatea trebuie să fie mai intensă. Neuronii plexurilor intramurale sînt în mare parte colinergici, dar s-a demonstrat şi prezenţa de neuroni purinergici sau cu alte tipuri de mediaţie încă neprecizată şi, spre deosebire de alte segmente digestive, şi prezenţa de neuroni adrenergici. Plexurile conţin de asemenea numeroase şi variate tipuri de fibre nervoase. Neuronii plexurilor intramurale primesc informaţii de la chemo- şi mecanoreceptorii mucoasei colonice, precum şi de la receptorii de distensie din musculară, pe baza cărora declanşează reflexe locale motorii şi secretorii (mucus). Unii din neuronii plexurilor intramurale sînt conectaţi între ei, alţii fac sinapsă cu fibre vegetative extrinseci.

În plexurile mienterice are loc integrarea motricităţii intestinului gros, iar atunci cînd aceste plexuri lipsesc, ca de exemplu în maladia Hirschprung, contracţiile pot fi prezente şi în segmentul aganglionic, dar este absentă motilitatea integrată. Colonul conţine, ca şi intestinul subţire, receptori adrenergici α şi mai ales β, dar nu se cunoaşte încă funcţia lor (1).

Inervaţia extrinsecă parasimpatică şi simpatică ajunge la intestinul gros pe căi diferite pentru segmentul proximal şi cel distal. Impulsuri aferente ale sensibilităţii mecanice şi chimice din colonul proximal sînt transmise pe fibre vagale, iar impulsurile sensibilităţii dureroase pe fibre simpatice, care formează un plex în jurul arterei mezenterice superioare, străbat ganglionul omonim şi intră în nevrax cu nervii splanhnici toracali. Impulsurile eferente simpatice sînt transmise pe fibre provenind din segmentele medulare T_{11}-L_2 care intră în nervii splanhnici, fac sinapsa într-un ganglion din apropierea colonului (celiac, aortico-renal, mezenteric superior) şi au un neuron postganglionar adrenergic, iar impulsurile eferente parasimpatice se transmit pe fibre vagale, care fac sinapsa cu neuronii colinergici sau purinergici din peretele intestinal. Inervaţia aferentă a colonului distal este asigurată de fibre simpatice, care după ce însoţesc artera mezenterică inferioară ajung în măduva toracolombară prin nervii splanhnici lombari, iar eferenţa este dublă, cea simpatică urmează în sens invers calea aferentă, în timp ce eferenţa parasimpatică provenită din segmentele medulare S_2-S_4 ajunge la colon prin fibre din nervii pelvici, care fac sinapsa cu neuroni intramurali colinergici şi purinergici (3).

Inervaţia rectului şi a canalului anal

Inervaţia rectului şi a canalului anal este vegetativă şi somatică. Mucoasa rectală, cu puţine terminaţii nervoase libere şi lipsită de corpusculi incapsulaţi, declanşează senzaţia conştientă de umplere a rectului prin impulsuri care sînt conduse prin nervii pelvici. Inervaţia motorie a rectului este atît parasimpatică, provenind din măduva sacrată şi realizată prin fibre ce ajung în rect prin nervii pelvici, cît şi simpatică prin fibre ale nervilor hipogastrici cu originea în măduva toracolombară. Canalul anal este foarte bogat inervat, conţinînd atît terminaţii nervoase libere, cît şi diverse tipuri de corpusculi încapsulaţi şi discuri Meckel, care sînt stimulaţi de contact, presiune, temperatură etc. şi transmit impulsuri ale sensibilităţii conştiente discriminative prin fibre din nervii pelvici în segmentele medulare S_2-S_4. Regiunea perianală şi marginea anusului conţin terminaţii nervoase obişnuit prezentate în pielea lipsită de păr, care transmit impulsuri ale sensibilităţii conştiente cutanate, prin nervii ruşinoşi, în segmentele medulare sacrate S_2-S_4 (fig. 172).

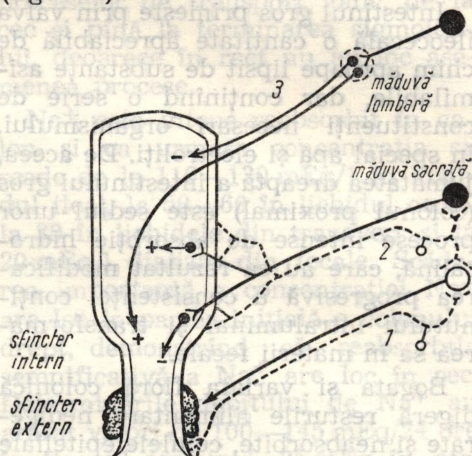


Fig. 171 — Schema inervaţiei rectoanale. 1. nervul ruşinos conduce impulsuri ale sensibilităţii conştiente din regiunea perianală şi impulsuri motorii pentru sfincterul anal extern (S_2—S_4); 2. nervul pelvic conduce impulsuri ale sensibilităţii conştiente analitice din canalul anal şi impulsuri motorii (rect) şi inhibitorii (anus), prin fibre postganglionare colinergice (motorii) sau purinergice (inhibitorii); 3. nervul hipogastric simpatic provine din măduva toracolombară şi face sinapsă cu neuroni adrenergici inhibitori (rect) sau activatori (canal anal). Fibrele motorii sînt reprezentate prin linii întregi, iar fibrele senzitive prin linii punctate (reprodusă după Minaire Y. şi Lambert R., 1976).

Bibliografie selectivă

1. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, ed. a V-a, W. B. Saunders Comp., Philadelpia, Londra, Toronto, 1976, p. 876—892.
2. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ D. H. — Movements of Alimentary Canal. În: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice", ed. a II-a, The Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1973, p. 2—95.
3. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions, Villeurbane, 1976.
4. NETTER F. H. — Digestive system. Part. II: Lower digestive tract. Ciba Collection of Medical Illustration. Ciba Corporation 1962.
5. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — The Large Intestine. În: Sodeman's Pathologic Physiology (sub red. Sodeman W. A. şi Sodeman Th. M.), ed. a VI-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, p. 860—884.
6. WEISBRODT N. W. — Motility of large intestine. În Gastrointestinal Physiology. Sub red. Johnson L. R., The C. V. Mosby Comp. Saint Louis, 1977, p. 35—41.

Fiziologia intestinului gros

Intestinul gros primeşte prin valva ileocecală o cantitate apreciabilă de chim aproape lipsit de substanţe asimilabile, dar conţinînd o serie de constituenţi necesari organismului, în special apă şi electroliţi. De aceea, jumătatea dreaptă a intestinului gros (colonul proximal) este sediul unor procese intense de absorbţie hidrosalină, care au ca rezultat modificarea progresivă a consistenţei conţinutului intraluminal şi transformarea sa în materii fecale.

Bogata şi variata floră colonică digeră resturile alimentare nedigerate şi neabsorbite, celulele epiteliale descuamate şi germenii morţi, generînd o serie de substanţe cu variate activităţi biologice, unele toxice care se absorb parţial, ajungînd pe cale portală la ficat unde sînt metabolizate şi, parţial, se elimină prin fecale. Procesele digestive din colon, catalizate de enzimele bacteriene, produc concomitent şi o anumită cantitate de gaze, variabilă în funcţie de cantitatea de substraturi disponibile, care, împreună cu gazele provenite din alte surse, vor fi absorbite şi/sau eliminate prin anus.

Motilitatea intestinului gros, similară în mare parte aceleia a intestinului subţire, prin mişcările de segmentare întîrzie conţinutul intraluminal în colonul proximal pentru a se putea face absorbţia constituenţilor utili organismului (în special apă şi sodiu), iar prin mişcările peristaltice propulsează lent şi continuu resturile neutilizabile, care sînt compactate şi stocate în colonul distal. Aderarea între ele a diverselor particule, avînd ca rezultat formarea bolului fecal şi progresiunea aborală a acestuia, sînt favorizate de mucusul secretat de numeroasele celule caliciforme din mucoasa colică. Mişcările de transport în masă, specifice colonului, vor propulsa pe distanţe mari materiile fecale, uneori pînă în rect, ceea ce va avea ca urmare declanşarea senzaţiei necesităţii de defecaţie. Atunci cînd condiţiile externe permit, are loc actul extrem de complex al defecaţiei, realizat prin mecanisme reflexe vegetative şi cu control voluntar, iar cînd defecaţia nu poate avea loc, conţinutul rectal este împins din nou în sigmoid, dispărînd senzaţia necesităţii defecaţiei pînă la o nouă mişcare de transport în masă, care readuce fecalele în rect.

Controlul activităţilor intestinului gros, care se exercită predominant asupra motricităţii, se realizează atît prin sistemul nervos intramural, influenţat şi integrat de inervaţia vegetativă extrinsecă, cît şi prin sistemul somatic, care controlează evacuarea fecalelor. Cercetările recente au evidenţiat şi participarea unora dintre hormonii elaboraţi de către celulele sistemului APUD.

Funcţia de transport hidro-electrolitic a intestinului gros

Compararea volumului şi compoziţiei biochimice ale lichidelor pierdute de pacienţii ileostomizaţi cu cele ale fecalelor a demonstrat existenţa unor importanţe transferuri colonice de apă şi electroliţi (3). Pe baza acestor cercetări se admite că din cei 8—9 l de lichide care trec zilnic prin tractul digestiv, prin valva ileocecală ajung în cec doar 500—600 ml lichide izotonice, conţinînd 40—70 mEq Na^+, 3—6 mEq K^+, 20—40 mEq Cl^-, 30—50 mEq HCO_3^-,

iar prin materiile fecale se elimină zilnic 100—120 ml apă, 2—6 mEq Na^+, 7—8 mEq K^+, 2 mEq Cl^- și 4 mEq HCO_3^-, aceste valori nete fiind rezultatul unor intense schimburi hidro-electrolitice bidirecționale (6).

Datele clasice s-au dovedit însă inexacte, din cauză că s-au considerat ca normale volumul și compoziția biochimică a lichidelor recoltate de la ileostomizați, la care, consecutiv pierderilor mari hidro-electrolitice, există o hipersecreție de aldosteron, care micșorează pierderile prin activarea puternică a reabsorbției Na^+ și apei în ileonul terminal (1). Dovada este adusă de creșterile debitului de apă cu 100 ml și a celui de Na^+ cu 25 mEq (concentrația Na^+ a crescut de la 122 la 133 mEq/l), dacă pacienților cu ileostomie li s-a efectuat o perfuzie cu soluție izotonică de NaCl, care a normalizat secreția de aldosteron. Altă serie de cercetări, efectuate la pacienți cu rezecția ultimilor 30 cm din ileon, au evidențiat un debit zilnic lichidian prin ileostomie de 1 100 ml cu 110 mEq Na^+. Conform acestor date recente, absorbția colonică ar fi, deci, de 1 000 ml apă și 140 mEq Na^+. Determinarea debitului ileonului terminal prin metoda perfuziilor a furnizat valori zilnice de aproximativ 1 500 ml apă, valori apropiate de cele care se absorb în colon. Aceste valori, mult superioare celor admise clasic, sînt inferioare față de capacitatea de reabsorbție maximă a colonului, care este de aproximativ 4 000 ml apă și 470 mEq Na^+. Colonul apare deci a deține rolul de „tampon", atunci cînd intestinul subțire descarcă prin valva ileocecală cantități crescute de lichide, iar dacă fluxul ileal depășește capacitatea maximă de reabsorbție apare diareea.

Determinările succesive ale concentrației principalilor ioni în lichidele recoltate de la diverse niveluri ale colonului au permis precizarea proceselor de transport ionic, de la cec și pînă la terminarea sigmoidului, deoarece în rect nu au loc asemenea procese.

Na^+ este intens reabsorbit în colon și ca urmare concentrația sa scade de la 110—130 mEq/l în lichidul ileal, la 50—60 în lichidul cecal, la 30 în lichidele din transvers și la 20 mEq/l dializat din fecale. Scăderea importantă a concentrației Na^+ are loc în partea inițială a colonului drept, demonstrînd că reabsorbția semnificativă a Na^+ are loc în cec. Determinările debitului de Na^+ au arătat valori de 100—145 mEq/24 ore în ileonul terminal, 25 mEq în cec, 4—10 în colonul transvers și 1—5 mEq în fecale, demonstrînd că în colonul drept reabsorbția sodiului este de ordinul 120, în transvers de ordinul 20 și în colonul stîng de ordinul 2—3. Perfuziile colonice confirmă aceste date, demonstrînd că reabsorbția Na^+ este de 5 ori mai importantă în colonul drept decît în cel stîng. Reabsorbția Na^+ din lichidele colonice se face activ, contra unui puternic gradient electrochimic, pînă la concentrații de 15 mM. Nu se cunosc încă mecanismele exacte care intervin în reabsorbția Na^+ din lichidele colonice, dar probabil că sînt calitativ similare cu cele descrise la intestinul subțire, deși sînt diferite cantitativ. Colonul de șobolan *in vitro* în condiții de scurtcircuit absoarbe Na^+ electrogenic, independent de substratul exogen. Absența Cl^- sau a HCO_3^- reduce net absorbția Na^+, absența Na^+ și a HCO_3^- reduce transportul net al Cl^- în prezența glucozei, iar acetazolamida reduce net transportul Na^+ și Cl^-. Aceste rezultate demonstrează un transport electrogenic al Na^+, un transport neutru cuplat NaCl, schimburi Na^+—H^+ și Cl^-—HCO_3^- și mici can-

tități de Na^+ și Cl^- transportate independent unul de celălalt (14). În colonul de șobolan s-a evidențiat și prezența unei Na^+—K^+—ATP-aze a cărei activitate este stimulată de aldosteron, explicînd probabil efectul acestui hormon de a stimula intens reabsorbția Na^+ din lichidele colonice (9).

K^+ se elimină prin lichidele de ileostomie cu un debit de 4—12 mEq/24 ore, iar în fecale se găsesc 10—15 mEq, ceea ce presupune o secreție colonică zilnică de 8—10 mEq. Determinarea concentrației K^+ în lichidele din diverse segmente ale colonului arată creșteri progresive de la 8 mEq/l în ileon, la 40 în cec, 100 în transvers și 100—110 mEq/l dializat de fecale, iar debitele zilnice de K^+ sînt de 4—12 mEq în ileon, 20 în cec și transvers și 6—8 în fecale. Aceste constatări demonstrează o secreție importantă de K^+ (8—16 mEq) în colonul drept, concomitent cu o absorbție de K^+ (5—10 mEq) în colonul stîng. Prin perfuzii totale ale colonului s-a constatat că K^+ difuzează în funcție de gradientul electrochimic, pînă ce se ajunge la o concentrație de echilibru de 15 mEq/l, deci, K^+ se va reabsorbi dacă se găsește în concentrații mai mari și se va secreta dacă se află în concentrații mai mici față de concentrația de echilibru. Aceste date explică de ce în cec, unde ajunge o mare cantitate de lichide cu concentrație de K^+ inferioară concentrației limită, K^+ se secretă în cantități crescute și susținute, deoarece ionul secretat se diluează în mari cantități de lichide și deci concentrația se modifică puțin. În schimb, în colonul transvers aproape că nu au loc transferuri de K^+, deoarece concentrația ionului în lichidele intraluminale este apropiată de concentrația de echilibru. În colonul stîng concentrația K^+ crește de la 50 la 100, din cauza reabsorbției Na^+ și a apei și, ca urmare, K^+ se va reabsorbi pasiv (9).

K^+ din colon mai provine și din celulele descuamate ale mucoasei căzute în lumen precum și din mucusul secretat de către celulele caliciforme și care conține foarte mari cantități de K^+ (pînă la 140 mEq/l). Deoarece acest K^+ „descuamat" nu este legat și ca urmare poate fi absorbit, cantitatea de K^+ secretată astfel va depinde de rapiditatea tranzitului colonic și de cantitatea totală de mucus secretată (21).

Cl^- se resoarbe intens din colon, deoarece ileonul descarcă zilnic 20—60 mEq, iar prin fecale se elimină numai 1—2 mEq. Cl^- se resoarbe pasiv, însoțind Na^+ ca un ion pereche. Reabsorbția Cl^- este însă mai mare decît cea a Na^+, ceea ce dovedește că mai intervin și alte mecanisme (14) și în special cuplarea cu secreția de HCO_3^-, similară celei din ileon. În absența Cl^- se absoarbe HCO_3^- ca ion pereche al Na^+, iar cînd este prezent Cl^- acesta se absoarbe și se secretă HCO_3^-, aparent prin schimb cu Cl^-.

HCO_3^- este descărcat cu lichidele ileale în cantități zilnice de 60—100 mEq, iar bacteriile colonice mai produc încă aproximativ 300 mEq (100—150 mEq prin descompunerea ureei și 110—150 mEq prin degradarea glucidelor și a aminoacizilor), iar în fecale se elimină zilnic numai 6 mEq. O parte din HCO_3^- se va combina cu acizii organici produși sub influența acțiunii florei colonice și o mare cantitate de HCO_3^- se va reabsorbi, prin schimb cu Cl^-.

Acizii organici se sintetizează prin acțiunea florei colonice în cantități de aproximativ 200 mEq/24 ore, din care 50% sînt sub formă cunoscută (acetat, propionat, butirat, fumarat, lactat, succinat) și restul de 50% sub formă încă necunoscută. În fe-

cale se elimină zilnic doar aproximativ 12 mEq, restul absorbindu-se în colon, sau fiind degradați de către bacterii, cu producere consecutivă de hidrogen, metan, bicarbonat.

Amoniacul se generează în colon în cantități de aproximativ 300 mM/24 ore, din care 200 prin acțiunea ureazei asupra ureei (mecanism prin care se metabolizează zilnic 7 g uree) și 100 prin dezaminarea aminoacizilor. Amoniacul se reabsoarbe aproape în totalitate din colon, prin difuziune sub formă de NH_3, care este de 1 000 ori mai difuzibil decît ionul amoniu (NH_4^+). Raportul NH_3/NH_4^+ depinde de pH-ul mediului, NH_3 crescînd la pH alcalin (pH fecalelor=7—7,3) și NH_4^+ la pH acid (pH ileal=6,3).

Funcțiile de digestie și absorbție în intestinul gros

Celulele mucoasei colonului nu sintetizează enzime digestive și nici nu au o structură histologică adecvată pentru procese complexe de absorbție (4). Cu toate acestea, în colon continuă, sub influența enzimelor bacteriene, degradarea diverselor reziduuri alimentare și a altor constituenți ai lichidelor intraluminale, rezultînd o serie de produși, dintre care unii absorbabili. În condiții fiziologice procesele digestive din colon sînt minime, dar în anumite stări patologice pot căpăta o importanță deosebită. De asemenea, excepție făcînd reabsorbția hidroelectrolitică, absorbția din colon este redusă. Unii produși absorbiți sînt toxici, dar producîndu-se în cantități mici vor fi detoxificați la nivelul ficatului, alții sînt reutilizabili sau chiar necesari organismului.

Cercetările efectuate la pacienți cu ileostomie au dovedit că pînă la nivelul ileonului terminal digestia și absorbția alimentelor ingerate sînt aproape complete, în condițiile unei alimentații normale excretele acestor pacienți conținînd sub 2 g azot, sub 4 g lipide și fiind lipsite de glucide absorbabile. Cantitățile reduse de substanțe azotate și lipide care ajung în colon sînt supuse acțiunii enzimelor florei anaerobe și aerobe, fiind degradate pînă la produși mai simpli, care sînt eliminați prin scaun și/sau absorbiți. Astfel, lipazele bacteriene hidrolizează lipidele, provenite în parte din alimentație și în parte din distrugerea florei microbiene, și eliberează acizi grași. Flora colonică are și capacitatea de a sintetiza acizi grași din acetat, de aceea acizii grași din fecale nu au în totalitate structura biochimică a celor alimentari. În colon sînt degradate sub acțiunea enzimelor bacteriene proteine, aminoacizi și chiar uree. Proteinele de origine alimentară și/sau bacteriană sînt scindate în aminoacizi, iar aceștia sînt degradați în continuare prin dezaminare și/sau decarboxilare. Dezaminarea aminoacizilor în mediu alcalin generează oxiacizi aromatici (β-oxifenilpropionic, β-oxifenilacetic indolacetic), iar prin degradarea catenei laterale a acizilor alifatici rezultă indol și fenol. Decarboxilarea aminoacizilor în mediu acid produce amine: histidina — histamină; tirozina — tiramină; glicocolul — metilamină; triptofanul — indoletilamină etc. Prin acțiunea enzimelor bacteriene asupra aminoacizilor diaminați rezultă diamine toxice: putresceina și cadaverina, iar din cistină și cisteină se formează metilmercaptan, etilsulfit, acid tiosulfuric. Acești diverși factori sînt detoxificați în condiții normale în peretele intestinal, ficat, sînge și rinichi prin mecanisme diverse, încă insuficient studiate.

Ureea, sintetizată de ficat și descărcată în circulația sistemică, poate difuza prin mucoasa intestinului subțire în lumen în cantități sub 500 mg zilnic (în timp ce intestinul degradează zilnic aproximativ 7 g). Ureea plasmatică este hidrolizată în celulele mucoasei colonice sub influența ureazelor bacteriene, pătrunse intracelular sau strîns atașate de mucoasă. Amoniacul rezultat este absorbit în cea mai mare parte, ajungînd prin circulație portă la ficat, unde este reutilizat pentru sinteză de uree — ciclul enterohepatic al ureei. În condițiile unei malnutriții potasice N amoniacal este utilizat și pentru sinteza de aminoacizi. Insuficiența hepatică gravă și șuntul porto-cav se însoțesc de manifestări neurologice severe (encefalopatia hepatică), deoarece în aceste condiții detoxificarea amoniacului se face insuficient și, uneori, este crescută producția sa intestinală (hemoragii digestive). În asemenea situații, terapeutica încearcă să diminueze cantitatea de amoniac care ajunge în circulația sistemică, prin administrarea de antibiotice cu spectru larg, care scad producerea de ureaze, prin lavaje colonice, care înlătură substratul, sau prin administrarea de lactuloză, un zahăr neabsorbabil care sub acțiunea lactobacililor se transformă în acizi organici, iar acidifierea mediului colonic creează condiții defavorabile pentru absorbția amoniacului.

În cazul unor afecțiuni distructive pancreatice sau al carenței dizaharidazelor, glucidele neabsorbite sînt degradate sub acțiunea florei de fermentație, în special în colonul drept, rezultînd acid lactic, acid acetic etc., care contribuie la acidifierea scaunului și producerea diareei. Dar și în condiții fiziologice în colon ajung anumite polizaharide (granule de amidon crud, celuloză, lignină etc.), care nu au putut fi digerate. Aceste reziduuri alimentare, care dispar parțial din scaunul normal, explică diferența de greutate dintre fecalele uscate normale (24—30 g) și cea a excretelor ileostomizațiilor (30 g). În constipații și la cei cu tranzit încetinit digestia și absorbția celulozei în colon pot deveni un factor dietetic important (1).

Probabil că în colon nu au loc numai aceste degradări polizaharidice, ci și degradarea de substanțe proteice și lipidice rezultate prin distrugerea continuă și intensă a bacteriilor. În condiții fiziologice diferențele dintre conținutul azotat și lipidic al scaunului normal și al excretelor ileostomizaților sînt mici (N-1 g față de 1,4 g și lipide — 2,2 g față de 4 g în 24 ore), dar în cazul unor afecțiuni caracterizate prin intensificarea descuamării celulelor mucoasei pot crește considerabil cantitățile de substanțe proteice și lipidice care se pierd prin fecale (1).

În condiții fiziologice sărurile biliare, care nu s-au reabsorbit pînă în colon, suferă acțiunea florei bacteriene și sînt deconjugate, sub acțiunea unei enzime (colanilglicinhidrolază) secretată de bacteriile anaerobe, după care prin dehidroxilare acizii biliari primari sînt transformați în acizi biliari secundari, care se elimină în cea mai mare parte (acidul litocolic) sau în proporție de jumătate (acidul deoxicolic) în fecale. Bilirubina în colon este transformată în urobilinogeni, care sînt reabsorbiți parțial și ajung în sînge, de unde sînt reexcretați de ficat în intestin și într-o proporție redusă (5%) se elimină prin urină. În excretele ileostomizaților se elimină zilnic atît bilirubină (în medie 86 mg) cît și urobilinogen (în medie 18 mg), prezența urobilinogenului fiind o do-

vadă a invadării ileonului de către flora colonică şi a realizării în ileon a unui proces, care în mod normal are loc numai în colon (1).

Flora colonică sintetizează o serie de vitamine din complexul B, mai ales acid folic, dar şi riboflavină, biotină, acid nicotinic, precum şi vitamină K, care se resorb şi contribuie, împreună cu vitaminele aduse prin alimentaţie, la constituirea *pool*-ului vitaminic al organismului. Distrugerea sau modificarea florei colonice, mai ales ca urmare a administrării de antibiotice cu spectru larg, prin suprimarea acestei surse de vitamine, poate determina manifestări clinice de avitaminoze (hipoprotrombinemie etc.) (10).

Prin mucoasa colonului se pot absorbi şi o serie largă de droguri, administrate sub formă de clisme sau supozitoare (3), dintre care menţionăm: salicilaţi, sedative, opiacee, tranchilizante, bronhodilatatoare, care se absorb în cantităţi suficiente ca să producă şi efecte sistemice. Dar un număr mare de droguri nu se absorb din colon şi de aceea administrarea lor pe cale rectală este fără sens (cloramfenicol, tetraciclină, unele sulfamide etc.). Deoarece în celulele mucoasei colonului nu s-au identificat „cărăuşi", absorbţia drogurilor este controlată de alţi factori. Moleculele mici pot difuza prin porii epiteliului colonic, ele putînd fi antrenate de apa care se absoarbe pasiv. Alte droguri se absorb datorită capacităţii de a putea străbate membrana celulară dizolvîndu-se în lipidele ei. Altele (neomicina) se absorb, prin mecanisme încă necunoscute, la fel de bine fie că sînt administrate rectal sau oral.

În sfîrşit, colonul absoarbe şi gaze, înghiţite cu ocazia ingestiei alimentelor, sau produse ca urmare a activităţii florei bacteriene (H_2, CO_2, CH_4, N_2 etc.). Schimburile gazoase între lumenul colonic şi vasele capilare ale mucoasei se fac prin difuziune, pe baza gradientelor tensionale şi pot avea loc, deci, în ambele sensuri (a se vedea „Gazele intestinale").

Funcţia secretorie a intestinului gros

Mucoasa colonului, similar celei a intestinului subţire, are un epiteliu de suprafaţă şi numeroase cripte Lieberkühn, în ambele structuri predominînd celulele mucoase. Ca urmare, produsul de secreţie al mucoasei colonice este un lichid, redus cantitativ, lipsit de enzime, alcalin (pH=8—8,4) din cauza conţinutului crescut în bicarbonat, izotonic cu plasma şi conţinînd o mare cantitate de mucus (8).

Mucusul este o secreţie viscoasă compusă din apă, electroliţi şi un amestec de mai multe mucopolizaharide. În colon mucusul deţine multiple roluri. Prin proprietăţile sale adezive, mucusul, pe de o parte, se depune în jurul diverselor particule din conţinutul intraluminal şi favorizează astfel aderarea lor şi constituirea bolului fecal şi, pe de altă parte, aderă la suprafaţa mucoasei, pe care o protejează de traumatismele mecanice şi chimice. Datorită proprietăţilor lubrifiante mucusul permite deci deplasarea aborală a conţinutului colonic, fără a se produce excoriaţii ale mucoasei şi de asemenea protejează celulele mucoasei de acţiunea toxinelor, enzimelor şi a acizilor organici elaboraţi de flora bacteriană.

Secreţia de mucus în colon este controlată în special prin stimularea directă mecanică a celulelor caliciforme de la suprafaţa mucoasei, iar activitatea secretorie a celulelor

din cripte este declanşată prin reflexe locale mienterice (11). Stimularea nervilor erectori, care furnizează inervaţia parasimpatică pentru 1/2—2/3 distale ale colonului, produce de asemenea o intensă secreţie de mucus, însoţită şi de creşterea motilităţii colonice. De aceea, în timpul emoţiilor foarte intense, cînd are loc o stimulare puternică parasimpatică, se secretă în colon o cantitate de mucus atît de mare încît în interval de aproximativ 30 minute se produce un scaun mucos, lipsit complet sau doar cu puţin conţinut fecal (8).

În condiţiile unor grave iritaţii ale mucoasei colonice, în special în enteritele prin infecţii bacteriene grave, celulele mucoasei secretă, în afara unor cantităţi ridicate de mucus, mari cantităţi de apă şi electroliţi, care diluează factorii iritanţi şi, în acelaşi timp, stimulează şi transportul conţinutului intraluminal către anus. Ca urmare se produce diaree cu pierderi mari de apă şi electroliţi, dar şi cu refacere mai rapidă (8).

Funcţia motorie a intestinului gros

Motricitatea colonului este perfect adaptată funcţiilor sale, segmentul proximal asigurînd în special transporturi hidro-electrolitice, iar cel distal şi cel recto-anal avînd ca funcţii propulsarea aborală a conţinutului intestinal, stocarea şi evacuarea periodică a materiilor fecale. Pentru realizarea acestor funcţii nu sînt necesare mişcări rapide şi energice, ci mişcări mai lente şi mai puţin puternice, similare ca tip celor ale intestinului subţire (10).

Celulele musculaturii netede a colonului, ca şi cele ale intestinului subţire, dar într-un grad mai redus decît acestea, au proprietatea de a se contracta spontan, automat, fără intervenţia vreunui stimul nervos sau umoral. Colonul proximal posedă un grad mai mare de automatism, putînd funcţiona relativ normal în absenţa inervaţiei extrinseci (secţionare vagală), în timp ce colonul distal pare mai dependent de inervaţia extrinsecă, gradul de automatism al celulelor musculare din acest segment fiind mai scăzut.

Înregistrările bioelectrice, manometrice şi radiologice au adus unele precizări asupra motilităţii colonului, dar cele mai multe date au fost obţinute pe animale, în timp ce înregistrările pe om sînt încă insuficiente din cauza dificultăţilor tehnice.

Activitatea bioelectrică a colonului

Activitatea bioelectrică a colonului prezintă o serie de aspecte asemănătoare celor ale altor segmente ale tractului digestiv (unde lente şi potenţiale de acţiune), dar şi altele specifice colonului (salvele de potenţial propagate) (2).

Undele lente (ritmul electric bazal — BER) sînt discontinui, la om ocupînd doar 20—30% din timpul de înregistrare — durata fiind mai prelungită la extremităţile colonului — şi prezintă variaţii regulate de amplitudine, deoarece provin de la mai mulţi *pacemakeri* apropiaţi ale căror descărcări se interferează (15). Înregistrările cu microelectrozi evidenţiază două ritmuri electrice bazale, a căror semnificaţie biologică nu este încă lămurită; un ritm dominant, cu frecvenţă rapidă (6—9 c/min), accelerat de neostigmină şi un ritm cu frecvenţă mai redusă (2—4 c/min), accelerat de pentagastrină (2). Cercetările efectuate pe colonul de pisică, a cărui activitate bioelectrică este cea mai

apropiată de cea umană, au demonstrat creșterea progresivă a frecvenței undelor lente de la cec, unde este cea mai redusă, spre mijlocul colonului (la 40% de la valva ileocecală), unde atinge nivelul maxim, menținut în platou pînă la aproximativ 90% din lungimea colonului și urmat de o creștere suplimentară în segmentul terminal (15). Creșterea progresivă a frecvenței undelor lente este considerată că ar servi la întîrzierea propulsiei conținutului colonic, necesară pentru a se realiza reabsorbția hidroelectrolitică (10). În colonul proximal aproximativ 60% din undele lente sînt sincronizate, în timp ce în colonul distal sincronizarea este prezentă la 90% din unde, în acest segment ritmul fiind mai regulat (29).

Cercetări mai recente nu au confirmat existența unui gradient simplu al BER între colonul distal și cel proximal, mai corectă fiind împărțirea colonului în mai multe segmente diferențiate funcțional (21). Puținele înregistrări efectuate la om nu au identificat un BER în colonul ascendent, iar în transvers și descendent undele lente apar neregulat, cu frecvență de 6—9 c/min, dar fără gradient. Înregistrările sigmoidiene au furnizat rezultate variabile, un ritm de 8,4—10,6 c/min fiind înregistrat numai pe intervale scurte de timp, ocupînd doar 5% din timpul de înregistrare. În rect au fost înregistrate un ritm major de 6 c/min și un ritm minor de 3 c/min, precum și potențiale de acțiune în salve. Sfincterul anal intern are cel mai rapid BER (în medie 17 c/min), corelat cu tonusul ridicat din perioada de contenție cînd sfincterul este închis, în timp ce relaxarea sfincteriană corespunde cu inhibiția BER (45).

Cercetări efectuate pe colon de pisică și opossum au demonstrat că undele lente au originea în celulele musculare ale stratului muscular circular, iar propagarea lor se face în ambele sensuri, dar este mai rapidă în sens circular. În schimb, cercetările efectuate *in vivo* sau *in vitro* pe colon uman arată că undele lente se produc în celulele stratului muscular longitudinal, la fel ca la alte specii animale. Nu se știe încă dacă aceste diferențe pot fi atribuite speciilor diferite sau metodologiei de cercetare. În colonul distal în aproximativ 30% din timpul de înregistrare activează concomitent mai mulți *pacemakeri* cu localizări diferite și care descarcă discontinuu. Durata undelor lente este de 3—16 sec, contracțiile colonului urmînd numai după undele cu platou mai lung.

Stimularea musculaturii colonice prin distensie, sau prin descărcări de acetilcolină provocate de stimularea parasimpaticului, amplifică potențialele membranare de repaus ale fibrelor musculare de la —40 la —50 și, ca urmare a acestei depolarizări, apare un potențial de acțiune *(spike)*, care se înscrie pe platoul undei lente, uneori pe mai multe unde lente succesive, amplificîndu-le activitatea motorie (15).

Salvele de potențial propagate, conform legii totul sau nimic, apar independent de activitatea electrică bazală și de potențialele de vîrf, au amplitudine redusă, frecvență 20—60 c/min și se întind pe mai multe unde lente. Înregistrările efectuate au precizat că fiecare *spike* este urmat de o creștere a tensiunii, existînd o relație directă între frecvență și tensiune. Cuplarea excitație-contracție se realizează prin intermediul Ca^{2+} (în lipsa cărora mușchiul depolarizat nu răspunde printr-o contracție), deplasați de calmo-

dulină, o proteină cu greutate moleculară mică (17 000), formată din 148 aminoacizi, prezentă în citosolul celulelor musculare unde reprezintă receptorul calcic intracelular (16).

Fibrele musculare netede ale colonului constituie un sinciţiu funcţional, care nu cuprinde însă decît aproximativ 12% din suprafaţa totală a membranelor celulare ce se găsesc în contact intim prin nexusuri şi de aceea propagarea potenţialelor de acţiune se face mai lent la nivelul colonului (normal 1—2 cm/sec). Deşi există porţiuni limitate cu caracter de sinciţiu funcţional, propagarea activităţii bioelectrice este facilitată la nivelul colonului prin transmitere nervoasă intramurală, plexul respectiv fiind răspunzător pentru o serie de reflexe locale cu rol important în coordonarea peristaltismului şi menţinerea tonusului parietal colonic. Stimularea plexului intramural intensifică activitatea bioelectrică şi motorie a colonului, crescînd tonusul, frecvenţa şi intensitatea contracţiilor ritmice, precum şi viteza de propagare a undei de excitaţie de-a lungul pereţilor. Dar integrarea activităţii bioelectrice şi motorii a colonului este realizată prin intervenţia sistemului nervos vegetativ extrinsec, care poate modifica activitatea globală sau doar a unui segment al colonului.

Detaliile interrelaţiilor dintre modificările bioelectrice şi activitatea contractilă a colonului nu sînt încă complet clarificate, dar s-a demonstrat că activitatea bioelectrică determină o activitate motorie complexă, caracterizată atît prin mişcări de amestecare (segmentare) cît şi prin mişcări propulsive (peristaltice şi de deplasare în masă), iar în cec şi prin intense mişcări antiperistaltice.

Activitatea mecanică a colonului

Activitatea mecanică a colonului, studiată iniţial cu ajutorul unor tuburi umplute cu lichid sau a unor balonaşe montate în capătul unor asemenea tuburi şi mai recent cu sisteme complexe de înregistrare manometrică, sau cu capsule conţinînd un radiomanometru miniaturizat, dar şi prin tranzitul materialelor de contrast radiologic, este încă insuficient elucidată din cauza deficienţelor metodologiei de studiu şi a faptului că diversele segmente ale colonului au o motricitate diferită, corelată cu funcţiile lor.

Cercetările manometrice au evidenţiat tipurile clasice de unde I, II, III şi IV (a se vedea „Funcţia motorie a intestinului subţire"), dar nu s-au putut stabili corelaţii între aceste diverse unde şi aspectele variate ale motilităţii colonului (10). Activitatea motorie a colonului poate fi împărţită, ca şi cea a intestinului subţire, în mişcări de segmentare şi propulsive (22), dar şi prin mişcări antiperistaltice şi de transport în masă.

Mişcările de segmentare

Mişcările de segmentare apar la distanţe regulate de aproximativ 2,5 cm, ritmic, cu frecvenţă de 2—4 c/min şi sînt reprezentate de unde de tip I şi mai ales de tip II (fig. 173—174) (15). Aceste mişcări constau din contracţii ale muşchiului circular, uneori atît de puternice încît aproape obstruează lumenul, concomitente cu contracţia teniilor şi au ca rezultat creşteri ale presiunii intraluminale de 5—80 cm şi bombarea porţiunilor dintre zonele contractate, sub forma unor mici saci — haustraţie. Odată apărute, contracţiile haustrale ating amplitudinea maximă în aproxima-

tiv 30 secunde și dispar în următoarele 60 secunde. După cîteva minute apare o nouă serie de contracții haustrale în apropierea celor precedente, dar la oarecare distanță de ele. Undele de tip III durează 1—5 minute și, mărind presiunea ba-

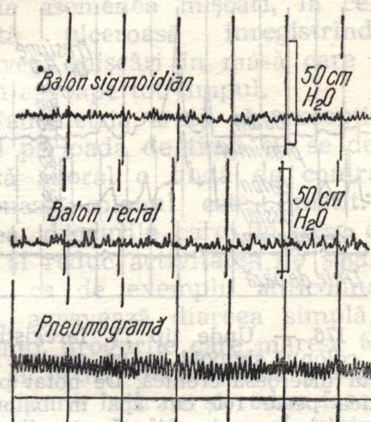


Fig. 173 — Unde tip I înregistrate în sigmoid și rect la un subiect normal. Se observă o salvă scurtă de unde ritmice tip I cu frecvență de 11/minut (reprodusă după Hightower N. C., Janowitz H. D., 1973).

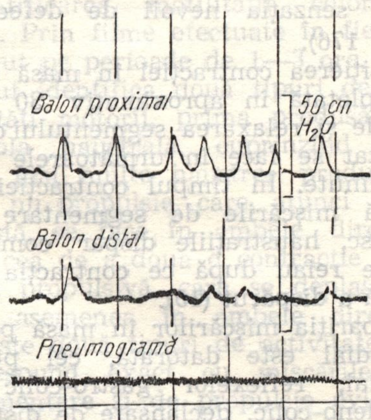


Fig. 174 — Unde tip II înregistrate în colonul transvers prin colostomie (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

zală, sînt încălecate de undele de tip I și II (fig. 175). Contracțiile de segmentare sînt identice ca tip cu cele ale intestinului subțire, dar în timp ce acesta din urmă se declanșează la intervale de secunde, cele ale colonului apar la mai multe minute. Mișcările de segmentare sînt staționare și realizează doar deplasări ale conținutului intestinal, pe

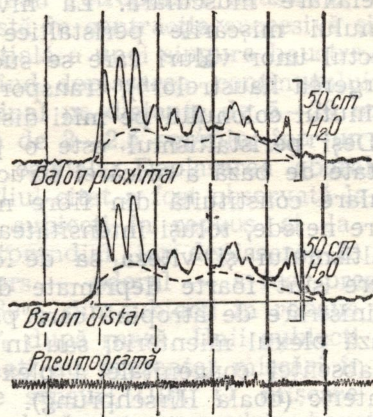


Fig. 175 — Unde tip III înregistrate în colonul descendent prin colostomie. De notat creșterea presiunii bazale cu unde suprapuse tip II. Ambele baloane înregistrează un complex tip III, indicînd că motilitatea cuprinde un segment de colon de cel puțin 7 cm (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

distanțe scurte și în ambele direcții („în suveică"). Deși se admite curent că mișcările de segmentare realizează doar frămîntarea (amestecul) conținutului intestinal, dar nu și progresiunea aborală, în realitate aceste mișcări determină și o ușoară progresiune, deoarece mișcarea aborală este ceva mai frecventă decît cea în sens antidromic. Punînd în contact conținutul intestinal cu noi porțiuni ale mucoasei colonice, mișcările de segmentare favorizează reabsorbția hidro-salină.

Mișcările peristaltice

Mișcările peristaltice, similare celor din intestinul subțire, sînt însă mai puțin frecvente, mai lente și

mai puțin tipice. Aceste mișcări apar cu o frecvență de 3—12 c/min și constau dintr-o contracție intrinsecă a musculaturii circulare, care se deplasează aboral cu viteză de 1—2 cm/min și este precedată de o relaxare musculară. La nivelul colonului mișcările peristaltice au aspectul unor valuri care se succed („curgerea haustrelor"), transportînd conținutul colonului pe mici distanțe. Deși peristaltismul este o proprietate de bază a oricărei structuri tubulare constituită din fibre musculare netede, totuși intensitatea peristaltismului și viteza sa de conducere sînt foarte deprimate după administrare de atropină care paralizează plexul mienteric, sau în cazul absenței congenitale a plexului mienteric (boala Hirschprung).

Mișcările antiperistaltice

Mișcările antiperistaltice ale colonului sînt și mai rare la om, excepție făcînd doar cecul. Aceste mișcări se datorează faptului că undele lente și potențialele de acțiune care se grefează pe ele se deplasează în ambele sensuri de li nivelul *pacemaker-ului*. Or, cum acesta este în general situat la o oarecare distanță de cec, mare parte a undelor se dirijează în direcție orală (antiperistaltic).

Mișcările de transport în masă

Mișcările de transport în masă, specifice colonului, apar doar de cîteva ori pe zi la omul normal (2—4 ori), frecvent în prima oră după micul dejun, sau ca urmare a unor emoții și stresuri puternice și chiar a unor excitanți condiționați. Inițiate obișnuit la nivelul colonului proximal, mișcările de transport în masă corespund undelor de tip IV și sînt caracterizate prin apariția unui punct constrictiv pe colonul destins sau iritat, după care imediat urmează contracția a peste 20 cm de colon, distal față de constricția inițială, propulsînd în masă aboral conținutul din segmentul contrac-

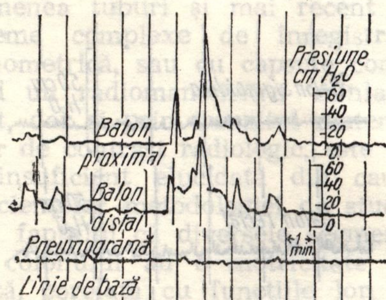


Fig. 176 — Unde tip IV înregistrate din colonul sigmoid la un pacient cu colită ulceroasă cronică. De notat presiunea peste 100 cm apă în balonul proximal. În partea stîngă a graficului sînt prezente unde de tip II (reprodusă după Hightower N. C. și Janowitz H. D., 1973).

tat, uneori pînă în rect și declanșînd senzația nevoii de defecație (fig. 176).

Inițierea contracției în masă este completată în aproximativ 30 secunde și relaxarea segmentului contractat se face în următoarele 2—5 minute. În timpul contracției în masă mișcările de segmentare se opresc, haustrațiile dispar complet și se reiau după ce contracția în masă a dispărut (15).

Apariția mișcărilor în masă postprandial este datorată, cel puțin parțial, reflexelor gastro-colic și duodeno-colic, declanșate de distensia stomacului și, respectiv, a duodenului. Aceste reflexe continuă să se producă, cu o intensitate diminuată, și după secționarea inervației vegetative extrinseci, demonstrînd că sînt coordonate de plexul mienteric și probabil de gastrină, care, eliberată din mucoasa antrală

ca urmare a distensiei, inhibează tonusul valvei ileocecale și accelerează motilitatea colonică. Stimularea intensă a parasimpaticului și chiar simpla supradistensie a colonului declanșează de asemenea mișcări în masă. Iritațiile colonului pot iniția asemenea mișcări, la cei cu colită ulceroasă înregistrîndu-se frecvent mișcări în masă care persistă aproape tot timpul.

Manometria arată că, excepție făcînd perioada de timp cît se deplasează aboral o undă de contracție în masă, colonul este liniștit. De aceea, drogurile care liniștesc colonul și reduc activitatea de segmentare, ca de exemplu anticolinergicele, agravează diareea simplă, în schimb, drogurile care măresc tonusul și astfel declanșează potențiale de acțiune întîrzie și reduc frecvența scaunelor în diareea simplă.

Cercetări roentgenografice, la pacienți la care se administrase o suspensie baritată în ziua precedentă, au adus contribuții importante la identificarea motilității colonului (17). Prin filme efectuate în fiecare minut pe perioade de 1—3 ore, s-au putut identifica două tipuri de activități motorii, prima produsă de sistola haustrală, cuprinzînd una sau mai multe haustre, producînd sau nu propulsie, care, atunci cînd există, se face în ambele direcții, iar cea de a doua o contracție inelară propulsivă, care se deplasează de asemenea în ambele direcții. Aceste două tipuri de activitate nu corespund exact cu mișcările de segmentare și de propulsie evidențiate prin manometrie (18). Pe baza efectului mecanic aparent, aceste două tipuri de activitate au fost subîmpărțite. Într-un studiu efectuat pe 190 subiecți s-a demonstrat că cea mai simplă activitate motorie a colonului, prezentă la 38% din subiecți în repaus și la 13% după masă, este mișcarea haustrală „în suveică", corespunzînd mișcărilor de segmentare, care realizează doar amestecul conținutului intestinal, dar nu și propulsia lui. Extensia acestei activități simple este propulsia sau retropulsia haustrală, care constă în contracția succesivă și secvențială a unei singure haustre, producînd deplasarea conținutului intestinal pe distanțe de 5—20 cm, cu rată de 2—2,5 cm/min, într-un sens sau celălalt. Deplasarea aborală în studiul citat a fost observată la 36% din subiecți în repaus și la 57% postprandial, iar deplasarea în sens invers — adoral — a fost prezentă la 30% din subiecți în repaus și la 52% după masă. Unii subiecți examinați au prezentat mișcări în ambele sensuri (19). O mișcare mai complexă este propulsia haustrală, care poate fi sistolică, realizîndu-se prin unirea a 3 sau mai multe haustre, tranzitul fiind urmarea adăugării unei singure haustre la partea anterioară a masei și evacuarea unei haustre la coada ei, sau serială cînd după unirea a 3 haustre una din ele se golește, transferînd conținutul ei celorlalte două haustre. Propulsia haustrală produce deplasări în ambele direcții cu rate de pînă la 5 cm/min, activitatea sistolică fiind cea mai convenabilă pentru deplasarea conținutului lichid sau doar a lichidului dintre componentele solide. Ambele activități au fost prezente la 9% din subiecți în repaus și la 17% postprandial.

Contracțiile propulsive pot avea mai multe grade de amplitudine. Undele peristaltice sînt inele de contracție, care se deplasează mișcînd conținutul colonic pe distanță de 5—10 cm, cu rate obișnuit mai mici de 1 cm/min. Atunci cînd au intensitate maximă ele se identifică cu peristaltismul propriu-zis, constituit din contracții inelare propagate

DISTRIBUŢIA ACTIVITĂŢII MOTORII A COLONULUI
(REPRODUS DUPĂ RITCHIE J. A., 1968)

	Proporţia de colon rămînînd inactiv		Proporţia de colon prezentînd segmentare nonpropulsivă	
	În repaus (%)	Postprandial (%)	În repaus (%)	Postprandial (%)
Cec şi colon ascendent	42	16	38	45
Colon transvers	8	5	44	20
Colon descendent	25	19	31	18
Colon pelvin	34	26	22	28
Rect	60	59	20	22
Intregul colon (mediii)	32	21	35	25

pe distanţe de 18—20 cm, precedate de relaxare şi adesea urmate de contracţie tonică. Contracţii de acest tip, prezente la 6% din subiecţi în repaus şi la 8% postprandial, se deplasează în ambele sensuri. În sfîrşit, mişcările în masă, care propulsează conţinutul colonic pe mari distanţe, exclusiv aboral, cu rate de 5—35 cm/min, sînt rare în stare de repaus şi atunci cînd au fost observate au apărut postprandial. Aceste unde, care pot evacua pînă la jumătate din conţinutul colonului, propulsează atît conţinutul lichid cît şi cel solid (tabelul XXVIII).

Activitatea mecanică a colonului, caracterizată prin diversele tipuri de mişcări menţionate anterior, prezintă aspecte variate în diversele segmente ale colonului.

Cecul, care nu conţine decît gaze şi resturi ale prînzului precedent, de îndată ce începe să primească conţinut ileal prezintă mişcări antiperistaltice. La cîine şi pisică undele antiperistaltice debutează, sub forma unui inel tonic de contracţie, la un nivel ridicat al colonului ascendent şi apoi coboară lent spre cec, fără a fi precedate de o undă de relaxare. Activitatea antiperistaltică apare sub formă de cicluri, care durează 2—8 minute şi au ca rezultat brasajul susţinut al conţinutului cecal, necesar pentru realizarea adecvată a reabsorbţiei hidrosaline. În condiţii fiziologice aceste mişcări nu produc regurgitarea conţinutului cecal prin valva ileocecală, deoarece deschiderea acestuia necesită o presiune cecală de peste 50—60 cm apă (13). La om undele antiperistaltice, obişnuit foarte slabe, negate chiar de unii autori, debutează la nivelul colonului transvers în apropierea flexurii hepatice. Conţinutul cecal umple şi apendicele, care după umplere prezintă mişcări de contorsiune, vermiculare, după care se evacuează şi se umple din nou.

Colonul proximal prezintă o activitate motorie care ocupă 20—50% din timpul de înregistrare şi este constituită în cea mai mare parte din mişcări de segmentare, ritmice, asimetrice şi în general staţionare. Rareori survin mişcări de segmentare propagate, declanşate fie de o nouă ingestie de alimente, fie de modificări fizico-chimice intraluminale, care au ca rezultat propulsia conţinutului colonic pe distanţe scurte. Propulsia pe mari distanţe realizează rarele mişcări de transport în masă, care, apărute obişnuit în colonul proximal, împing cu forţă

aboral conținutul colonic pe distanțe de 10—100 cm, uneori chiar pînă în rect.

Colonul distal are o activitate motorie mai intensă decît cea a segmentului precedent, prezentă în peste 50% din timpul de înregistrare și care constă din mai multe tipuri de mișcări. Deși pînă la acest nivel conținutul colonic și-a schimbat consistența devenind semisolid și, deci, este de presupus că reabsorbția hidro-electrolitică este mult mai redusă, mișcările de segmentare sînt și mai frecvente. Fiind staționare și simetrice, contracțiile de segmentare nu contribuie la progresiunea conținutului colonic, ci realizează chiar un baraj, cu atît mai puternic cu cît aceste mișcări sînt mai frecvente și mai puternice, contribuind astfel la continență. Propulsia conținutului colonic în acest segment este asigurată de mișcările de transport în masă, inițiate în colonul proximal de către alimentație sau activitatea nervoasă somatică. Mișcările peristaltice propagate și coordonate sînt excepțional de rare în colonul distal, iar mișcările antiperistaltice sînt și mai rare.

Rectul, obișnuit gol sau aproape gol, prezintă o activitate motorie, mai ales în partea sa superioară, care se contractă segmentar, mai frecvent chiar decît colonul sigmoid. Această activitate tinde să întîrzie fluxul conținutului sigmoidian în rect (7). Contracțiile în masă sau contracțiile segmentare succesive ale sigmoidului realizează transportul materiilor fecale în rect, declanșînd reflexul defecației (23).

Tranzitul colonic

Motilitatea colonică descrisă anterior este prezentă doar segmentar sau regional, de aceea numai rareori se poate observa un colon complet inactiv, sau un colon în activitate pe toată întinderea sa (21). În general se admite că la nivelul colonului drept predomină mișcările haustrale și propulsia sistolică, datorită cărora conținutul colonic vine în contact mai larg cu mucoasa, astfel fiind facilitată reabsorbția hidro-electrolitică, iar colonul stîng, a cărui funcție este de a stoca și elimina periodic reziduurile alimentare, prezintă mai ales mișcări de propulsie seriată și peristaltice. În realitate însă, de-a lungul colonului pot fi observate toate tipurile de activitate motorie descrise anterior. Distribuția activității motorii a colonului este sumarizată în tabelul XXIX. reprodus după Ritchie J. A. (1968) (17).

În perioadele interprandiale diversele mișcări ale colonului propulsează conținutul endoluminal cu o rată medie de 8 cm/oră, iar retropulsia este de 3 cm/oră, ca urmare propulsia netă este de 5 cm/oră; la constipați rata progresiei este doar de 1 cm/oră. De îndată ce a avut loc ingestia de alimente, ca urmare a reflexelor digestive și a descărcărilor de hormoni gastro-intestinali (în special datorită efectelor fiziologice ale colecistokininei), se produce o intensă activare a motricității colonului, consecutiv căreia progresiunea conținutului colonic ajunge la 14 cm și, deoarece retropulsia nu se modifică, propulsia netă crește la 11 cm/oră. Administrarea unui drog colinergic cu acțiune de lungă durată poate mări propulsia netă pînă la 20 cm/oră (21).

Timpul de tranzit colonic depinde de numeroși factori, care acționează pe cale reflexă și/sau umorală. Dintre acești factori menționăm: ingestia alimentară, care prin

TABELUL XXIX

TIPURILE DE CONTRACȚII ALE COLONULUI (REPRODUS DUPĂ RITCHIE J. A., 1968)

Tipul de mișcare	Frecvența apariției		Distanță parcursă	Rată
	În repaus (%)	Postprandial (%)		
Segmentare haustrală	38	13	0	0
Propulsie haustrală	36	57	5—10 cm	2,5 cm/min
Retropulsie haustrală	30	52	5—20 cm	2,5 cm/min
Propulsie multihaustrală				
— Sistolică	9	17	variabilă	5 cm/min
				2,5 cm/min
— Serială	—	—	5—10 cm	0,1—2,0 cm/min
Unde peristaltice				
Peristaltism	6	8	18—20 cm	1—2 cm/min
Propulsie în masă	rare	12	30 cm	5—35 cm/min

reflexul gastro-colic mărește activitatea propulsivă a colonului, volumul și constituția alimentelor ingerate (raportul dintre solide și lichide, conținutul în reziduuri nedigerabile și în special în fibre „dietetice“, fluxul de apă și sare pe care îl determină etc.), activitatea fizică (sedentarismul întîrzie tranzitul), factorii psihoemoționali, periodicitatea evacuării fecalelor etc.

Pe baza a numeroase cercetări efectuate, se admite că în medie prima parte a unui prînz de probă ajunge în cec la 4 ore, iar după 8—9 ore întreaga parte nedigerată a prînzului a trecut în cec. Primele resturi ale prînzului ingerat ajung în 6 ore la flexura hepatică, în 9 ore la flexura splenică și în 12 ore în colonul pelvin. De aici transportul lor pînă la anus se face mult mai lent, după 72 ore aproximativ 25% din resturile prînzului fiind prezente încă în rect (1). Faptul că subiectul normal are scaun la 24 ore poate duce la concluzia că timpul de tranzit colonic este de 24 ore. Cercetări mai recente, constînd în incorporarea în alimentele ingerate de $^{51}CrCl_3$, urmată de determinarea radioactivității fecalelor, sau în ingestie odată cu alimentele a unor mărgele de plastic radioopace și urmărirea lor radioscopică de-a lungul colonului, au adus o serie de precizări asupra tranzitului colonic. Astfel după prînzul cu ^{51}Cr, izotopul apare în scaun la 24 ore, maximum de radioactivitate a fecalelor este la 36 ore, pînă atunci eliminîndu-se însă numai aproximativ jumătate din cantitatea administrată. De abia după 4 1/2 zile s-a eliminat 95% din totalul izotopului ingerat. Aceasta demonstrează că fiecare scaun conține și reziduuri ale alimentelor ingerate cu 2—4 zile înainte, ca urmare a amestecului reziduurilor unui prînz cu cele ale prînzurilor precedente. Amestecul se pare că are loc exclusiv în cec, timpul mediu de amestec fiind de 24 ore. Apoi reziduurile amestecate sînt evacuate în colonul stîng unde, ca urmare a creșterii viscozității lor datorită reabsorbției de apă, nu mai au loc noi amestecuri și de aceea tranzitul lor devine mai regulat. La oamenii normali tranzitul totalității reziduurilor alimentare este, deci, de 4—5 zile, iar la cei constipați poate ajunge pînă la 4—6 săptămîni (1).

Materiile fecale

Materiile fecale se prezintă ca o masă neomogenă, păstoasă, de culoare brun-gălbuie, cu miros caracteristic, constituită dintr-un amestec complex de reziduuri alimentare, secreţii digestive, celule intestinale descuamate şi bacterii. Cantitatea şi unele proprietăţi ale fecalelor au importanţă diagnostică în anumite afecţiuni digestive.

TABELUL XXX

CANTITATEA SCAUNULUI LA NOU-NĂSCUŢI, SUGARI ŞI ADULŢI
(REPRODUS DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

Tipul scaunului	Cantitatea
Meconiu	70—90 g
Sugar hrănit cu lapte de mamă	30—40 g/24 ore
Sugar hrănit cu lapte de vacă	15—25 g/24 ore
Sugari de la 2 luni la 6 ani	6,6—54,1 g/24 ore
Bărbaţi adulţi pe dietă obişnuită	35—224 g/24 ore (medie 124 g)

Cantitatea materiilor fecale variază considerabil în condiţii fiziologice, în funcţie de vîrstă şi alimentaţie. În tabelul XXX sînt prezentate greutăţile scaunelor la nou-născuţi, sugari şi copii, comparativ cu cele ale adulţilor. La adult cantitatea de materii fecale eliminată zilnic este cuprinsă între 100 şi 200 g, mai mică în cazul alimentaţiei carnate şi cu glucide rafinate sărace în reziduuri. Scaune rare şi cu greutate redusă (10—25 g) există însă şi în condiţii de inaniţie. Scaunele au greutate crescută în diverse condiţii patologice caracterizate prin tulburări digestive (achilie gastrică, insuficienţă pancreatică şi biliară, celiakie, enterită regională, rezecţii de intestin subţire etc.), cînd pot ajunge la 1 000 g şi chiar mai mult.

Consistenţa fecalelor depinde mai ales de conţinutul în apă, dar şi de viteza tranzitului intestinal, gradul de absorbţie a apei şi eliminarea ei pe alte căi, natura alimentelor ingerate. În general alimentaţia vegetariană scade consistenţa scaunului, iar cea carnată o măreşte. Diareile sînt caracterizate prin scaune moi, lichide, iar constipaţiile prin scaune dure, uscate. Prezenţa de cantităţi crescute de mucus, lipide, detritusuri conferă scaunului o consistenţă vîscoasă, păstoasă.

Culoarea fecalelor este datorată în condiţii fiziologice pigmenţilor biliari, de aceea atunci cînd bila nu mai ajunge în intestin (acolie) scaunele se decolorează. Scaunele sugarului hrănit la sîn au culoare galben-aurie din cauza bilirubinei, devin verzi prin expunere îndelungată la aer (biliverdină), iar la sugarii hrăniţi cu lapte de vacă au culoare maro (stercobilină). La adulţi culoarea scaunului variază în funcţie de gradul de reducere a pigmenţilor biliari sub influenţa bacteriilor colonice (stercobilină, bilifuscină, mezobilifuscină). Alimentaţia carnată conferă scaunului o culoare mai închisă, iar alimentaţia vegetariană o culoare mai deschisă. Ingestia anumitor alimente (mure, vişine, sfeclă, cafea, ciocolată etc.), dă scaunului culoare maro-roşiatică, ingestia unor mari cantităţi de clorofilă colorează scaunul în verde, administrarea unor medicamente (cărbune, bismut, fier redus) este urmată de scaune negre, a altor medicamente (calomel) de scaune de culoare verde închis, iar după săruri de bariu scaunul este alb-cenuşiu. Culoarea scaunelor este mai deschisă în cazul diareilor, din cauza tranzitului rapid şi mai închisă în cazul constipaţiilor.

Mirosul caracteristic al scaunului este datorat în cea mai mare parte indolului și scatolului, dar contribuie și hidrogenul sulfurat, mercaptanii și alte substanțe odorante. În cazul alimentației carnate predomină mirosul intens putrid, care poate lipsi în cazul alimentației vegetariene, iar scaunele „de lapte" ale sugarilor sînt aproape inodore. Stimularea excesivă a proceselor de fermentație conferă scaunelor un miros acid, acrișor, celor de putrefacție un miros putrid (de ouă stricate), iar excesul de mucus dă scaunului un miros fad, asemănător celui al spermei.

Reacția chimică a scaunelor depinde de alimentație, viteza tranzitului intestinal, caracteristicile cantitative și calitative ale florei intestinale etc. Meconiul are pH mediu 6,1 (cu limite extreme 5,7—6,4), scaunul sugarului hrănit la sîn are pH mediu 5,1 (4,0—7,1), al celui hrănit cu lapte de vacă 6,5 (5,0—7,5), iar pH-ul mediu al scaunelor adultului este în jur de 7 (5,92—8,0). Intensitatea proceselor de fermentație acidifică și mai mult scaunul, din cauza acizilor organici, iar activitatea proceselor de putrefacție alcalinizează scaunele, din cauza generării de NH_3.

Osmolaritatea fecalelor depinde în primul rînd de concentrația unor ioni și anume a cationilor K^+, Na^+, NH_4^+ și în parte a Ca^{2+} și Mg^{2+} și a anionilor HCO_3^-, Cl^-, acizi organici și în parte a fosfaților și sulfaților. Valoarea medie a osmolarității fecalelor este de 357 mmol/kg (cu limite extreme 284—430).

Compoziția materiilor fecale este variabilă în funcție de vîrstă, individ, alimentație (deși mare parte din constituenții fecalelor nu provin din alimentele ingerate). În condiții obișnuite apa reprezintă 75—80% și substanțele solide 20—25%, din care 14—30% sînt bacterii și 25—40% reziduuri alimentare (celuloză, fibre musculare etc.), 1/3 sînt substanțe anorganice, 1/3 substanțe azotate, 1/6 lipide și 1/6 celuloză și substanțe asemănătoare.

Substanțele anorganice sînt reprezentate de Na^+, Cl^-, HCO_3^- și I^-, de origine predominant endogenă, de aceea concentrația lor este puțin influențată de alimentație, și Ca^{2+} Mg^{2+} și oligoelemente care provin predominant din alimentație. Eliminările zilnice ale principalilor ioni prin fecale la adulți sînt următoare-

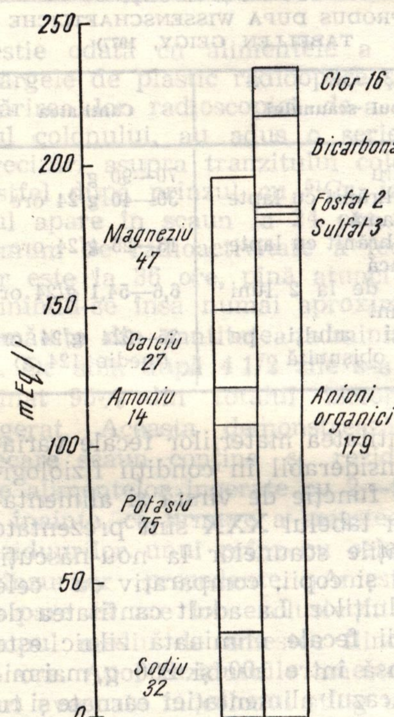


Fig. 177 — Concentrația electroliților în dializatele de fecale (reprodusă după Mailman D. S., 1977).

le: Na^+ 50—150 mmol, K^+ 50—75 mmol, Ca^{2+} 10—40 mmol, Mg^{2+} 10—20 mmol, HCO_3^- < 30 mmol/kg, fosfor 25—50 mmol, clor 50—150 mmol (fig. 177).

Substanțele organice ale scaunului sînt reprezentate de lipide și derivați (5—20%), substanțe azotate (2—3 %), celuloză nedigerată (2%), stercobilină, mucus etc. Lipidele, care se elimină prin scaun la copii în cantități sub 2 g/zi și la adulți sub 5—6 g/zi, provin în proporție de aproximativ 50 % din celulele intestinale descuamate și 15% din bacteriile moarte, restul fiind de proveniență alimentară. Prin fracționare, lipidele scaunului apar a fi constituite din acizi grași liberi (41,9%), di- și trigliceride (15,9 %), fosfolipide (6,3%), sterine libere (28,7%), esteri ai sterinelor (7,2 %). Eliminările de lipide prin scaune cresc în diverse forme ale sindromului de malabsorbție, în afecțiuni bilio-pancreatice și în obstrucțiile limfaticelor intestinale. Substanțele azotate se elimină prin scaun în următoarele cantități (exprimate în mmol N_2/24 ore): la copii de la 0—1 an 40, de la 1—4 ani 46, de la 4—10 ani 48, peste 10 ani 64, iar la adulți în medie 128. Constituenții azotați ai scaunului provin din celulele descuamate ale epiteliului intestinal, secreții digestive, enzime celulare, pancreatice, bacteriene, resturi alimentare nedigerabile (tendoane, cartilaje etc.), pigmenți biliari și produșii lor de degradare (stercobilină 20—280 mg/24 ore, coproporfirină I și II 400 mg/24 ore). În scaunul normal se găsesc de asemenea polizaharide, nedigerabile la om, și anume celuloză, hemiceluloză și lignină, iar la sugar se pun în evidență frecvent mici cantități de glucoză, galactoză și/sau lactoză. Acizii organici (formiat, acetat, propionat, butirat, izobutirat, valerianat, izovalerianat, succinat, lactat, fumarat), care în dializatul fecalelor pot constitui pînă la 75% din totalul anionilor, rezultă prin acțiunea enzimelor bacteriene asupra hidraților de carbon nedigerați și produc scăderea pH-ului și creșterea conținutului hidric al scaunului.

Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. Doin Editeurs, Paris, 1980.
2. CAPRILLI R., VERNIA P., FRIERI F., MELCHIORRI R. — *Rendic. gastroent.*, 1975, 7, 65.
3. CASTRO G. — Principles of digestion and absorption. În: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. *Johnson L. R.*), The C. V. Mosby Comp., Saint Louis 1977, p. 95—108.
4. CASTRO G. — Digestion and absorption of specific nutrients. În: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. *Johnson L. R.*) The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 122—138.
5. COHEN R. J., HARRIS L. D., LEVITAN R. — *Gastroenterology*, 1968, 54, 72.
6. DEVROEDE G. F., PHILLIPS S. F. — *Gastroenterology*, 1969, 56, 101.
7. DUTHIE, H. L. — *Gastroenterology*, 1975, 3, 467.
8. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a, p. 891.
9. HAWKER P. C., MASHITER K. E., TURNBERG L. A. — *Gastroenterology*, 1978, 6, 1201.
10. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Movements of the alimentary Canal. În: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice" The Williams & Wilkins Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, ed. a IX-a, p. 8—95.
11. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Secretion and Absorption in the Intestine. În: „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice". The Williams & Wilkins Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, ed. a IX-a, p. 2.
12. JARRETT R. J., GAZET J. C. — *Gut*, 1966, 7, 271.
13. KELLEY M. L., GORDON E. A., DEWEESE J. A. — *Amer. J. Physiol.* 1965, 207, 333.
14. MAILMAN D. S. — Fluid and Electrolyte Absorption, În: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. *Johnson L. R.*), The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 109—120.

15. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion. Simep Editions Villeurbanne, 1976.
16. MOLLE D. — *Nouv. Presse méd.*, 1981, 10, 471.
17. RITCHIE J. A. — *Gut.*, 1968, 9, 442 și 502.
18. RITCHIE J. A. — *Gut.*, 1971, 12, 350.
19. RITCHIE J. A., TRUELOVE S. C., ARDRAN G. M., TUCKEY M. S. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, 16, 697.
20. SHAFIKU A. — *Invest. Urol.*, 1976, 13, 271.
21. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — The large intestine. În: „Sodeman's Pathologic Physiology" (sub red. *Sodeman W. A.* și *Sodeman Th. M.*), W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a VI-a, p. 860—880.
22. TRUELOVE S. C. — *Physiol. Rev.*, 1966, 46, 457.
23. WEISBRODT N. W. — Motility of the large intestine. În: „Gastrointestinal Physiology" (sub red. *Johnson L. R.*), The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 35—42.
24. * * * — Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 1977.

Gazele intestinale

Tractul gastro-intestinal conține intraluminal o anumită cantitate de gaze. Cercetările efectuate cu o tehnică adaptată de pletismografie a corpului, utilizată curent pentru a determina volumele pulmonare, au precizat că în tractul digestiv al adultului normal se găsesc în medie 150 ml gaze, din care 50 ml în fornixul gastric și 100 ml în intestin și colon (7). Prin tehnica „spălării" gazelor intestinale, care constă în infuzia rapidă în jejunul superior de argon ce împinge gazele existente pînă în rect unde pot fi colectate cantitativ și analizate, la un lot de 11 martori normali s-au găsit volume de gaze intestinale între 30 și 200 ml (în medie 90 ml) (1). Cantitatea de gaze din intestin suferă mari variații în funcție de alimentație (4), ingestia în exces a unor alimente (fasole, mazăre, soia, conopidă, varză etc.) fiind urmată de generarea unor cantități de gaze intestinale pînă la 1 000—1 500 ml. În general, se admite că în intestin se produc zilnic 7—10 l gaze și prin anus se elimină aproximativ 500 ml (6).

Prin tehnica „spălării" gazelor intestinale s-a putut analiza și compoziția amestecului gazos, la 4 ore după breakfast, găsindu-se pe un lot de 10 adulți sănătoși următoarele proporții procentuale ale principalelor gaze: N_2=24—80; O_2=0,1—2,3; H_2=0,6—47; CH_4=0—26 și CO_2=4,3—29, la care se adaugă și mici cantități de alte gaze. Probabil că prin această tehnică se subestimează procentul de O_2 și de CO_2, deoarece în timpul străbaterii intestinului flora bacteriană consumă o parte din O_2 prezent în amestec, iar CO_2 difuzează parțial din intestin, echilibrîndu-se cu Pco_2 din sîngele vaselor mucoasei. Compoziția amestecului gazos intestinal diferă în funcție de nivelul recoltării, în stomac existînd doar aer (N_2=78%, O_2=21%, alte gaze 1%), în duoden se găsește în plus CO_2, rezultat al neutralizării HCl și al acizilor proveniți din digestia alimentelor, iar în rect predomină N_2, ajungînd pînă la 80%, dar se găsesc și alte gaze rezultate ale activității metabolice a florei bacteriene (H_2=0,1—47%; CO_2=5—29%; CH_4=0—26% și O_2=0—2%) (4).

Gazele intestinale provin din 4 surse principale și anume:

1. Deglutiția aerului atmosferic cu ocazia alimentării și a înghițirii salivei, este răspunzătoare de mai puțin de 1/3 din totalul gazelor prezente în tractul digestiv. Cercetările efectuate pe cîini cu ocluzie intestinală, la care după ligatura și a esofagului se produce doar o distensie gazoasă minimă, au argumentat ipoteza că deglutiția aerului atmosferic este sursă principală a gazelor intes-

tinale (10). În aceste experiențe s-a omis însă faptul că imposibilitatea alimentării animalelor lipsește intestinul de substraturile din care se generează gazele. Nici argumentul clasic, că N_2, care nu este produs de bacterii și nici de reacții chimice, s-ar găsi în gazele rectale într-o proporție similară celei din aerul atmosferic, nu este valabil în susținerea ipotezei potrivit căreia gazele intestinale provin din aerul înghițit, deoarece valoarea de 70% este o medie, extremele procentului de N_2 din gazele intestinale fiind între 25 și 85, cu atît mai scăzute cu cît evacuarea a fost mai rapidă. Aceste date dovedesc că în condiții obișnuite deglutiția aerului atmosferic este o sursă slabă pentru constituirea amestecului gazos intestinal, la care contribuie doar prin N_2, deoarece O_2 este consumat de flora intestinală sau difuzează în sîngele vaselor mucoasei.

2. Neutralizarea acizilor secretați și/sau produși în tractul digestiv de către bicarbonatul din secrețiile pancreatico-biliare reprezintă o sursă importantă de CO_2. Deoarece neutralizarea a 1 mEq H^+ de către 1 mEq HCO_3^- eliberează 22,4 ml CO_2, iar după un prînz mai copios se secretă pînă la 150 mEq HCl, această reacție de neutralizare poate furniza peste 3 000 ml CO_2, explicînd cea mai mare parte a gazelor duodenale în perioada postprandială (8). CO_2 format în intestinul superior este resorbit aproape total, iar CO_2 din gazele colonice provine atît din neutralizarea, prin HCO_3^- secretat de mucoasa colonului, a acizilor organici formați de către flora colonică, cît și din decarboxilarea aminoacizilor, degradarea ureei și metabolismul florei bacteriene aerobe. În colon CO_2 se absoarbe parțial și mai lent decît în segmentele superioare ale intestinului și în parte se elimină prin anus.

3. Activitatea metabolică bacteriană este o sursă importantă de gaze, mai ales în colon unde flora microbiană este mult mai abundentă și mai complexă, în special în condițiile deplasării mai lente a conținutului intestinal sau atunci cînd sînt sechestrate reziduuri alimentare glucidice și/sau protidice într-o ansă oarbă sau în diverticuli, în care are loc o multiplicare excesivă bacteriană. Astfel fermentația glucidelor nedigerate în intestinul subțire, produce H_2 în cantități proporționale cu cele ale reziduurilor ajunse în colon. Germenii care produc H_2 nu sînt încă identificați, dar probabil că printre ei se află și Escherichia coli. Ingestia de polizaharide, conținute în unele vegetale și fructe și care nu pot fi digerate în intestinul subțire, este urmată de digestia lor sub acțiunea florei de fermentație, rezultînd mari cantități de H_2. Astfel, în cazul cînd ingestia de fasole, soia etc. ajunge să reprezinte 25% din aportul caloric se produc pînă la 200 ml gaze/oră, iar la pacienții cu deficit de lactază după ingestia de lapte se generează 4 ml gaze/oră, prin fermentarea lactozei în colon. Dovada că H_2 este un subprodus al fermentației este absența producerii lui la animalele *germ-free* și la nou-născuți, la care flora de fermentație lipsește din colon. H_2 produs prin fermentație este în parte absorbit (14% din total), fiind eliminat prin respirație și în cea mai mare parte este eliminat cu gazele anale. Toate tipurile de fermentație produc și acizi organici, care sînt neutralizați parțial de HCO_3^-, mărind producția de gaze intestinale prin CO_2 care se degajă din reacția de neutralizare.

Un alt gaz, produs al metabolismului florei strict anaerobe intestinale, este metanul (CH_4), a cărui

producere, spre deosebire de cea a H_2, nu depinde de prezența unor substraturi exogene în colon, dovadă fiind neinfluențarea de către inaniție sau ingestia unor glucide neabsorbabile dar fermentabile (2). Bacteriile care produc CH_4 sînt prezente numai în colonul a aproximativ 1/3 din oameni, probabil mai mult ca o caracteristică familială rezultată mai degrabă ca urmare a unor factori de mediu decît a unor factori genetici. Parte din CH_4 produs este absorbit, parte este eliminat prin anus.

4. Difuziunea gazelor din intestin în sîngele din vasele mucoasei se face pe baza gradientelor presionale și deci poate fi bidirecțională. Astfel azotul, înghițit cu aerul cu ocazia deglutițiilor în cantități de aproximativ 1 000 ml zilnic, este transportat aboral și, pentru că nu este solubil în apă și nici nu se consumă, se resoarbe lent și în cantități minime din colon și în cea mai mare parte este eliminat prin anus. În schimb O_2, înghițit de asemenea cu aerul atmosferic, cu toate că este foarte puțin solubil în apă și străbate greu celulele, pătrunzînd lent în sîngele port este fixat cu aviditate de eritrocite, astfel fiind menținut permanent un gradient de concentrație, care asigură difuziunea sa din lumenul intestinal în vasele sanguine din mucoasa intestinului superior. Dacă gazele rămîn mai multe ore în colon, amestecul final conține peste 75% N_2 și puține alte gaze, deoarece acestea au avut timp să se resoarbă. În schimb, dacă gazele străbat colonul rapid, N_2 reprezintă numai aproximativ 20%, iar CO_2, H_2, CH_4 etc. constituie 80% din total. Aceste date dovedesc importanța reabsorbției gazelor din intestin și dependența acestui proces de viteza tranzitului intestinal.

Gazele străbat colonul mai rapid decît lichidele sau fecalele semilichide, deoarece rezistența pe care o opun haustrele este mai mică. Activitatea colonului este de obicei suficientă pentru a preveni stratificarea conținutului fecal lichid și solid în faze separate, dar nu și pentru a preveni separarea unei faze gazoase, ceea ce permite o mobilitate separată pentru gaze (9). Emiterea unor cantități crescute de gaze cel mai adesea nu este consecința unei hiperactivității bacteriene, ci a unei activități motorii excesive a colonului, care evacuează gazele înainte de a fi avut timp să fie absorbite.

Cantitatea de gaze din tractul digestiv poate să crească semnificativ în diferite condiții patologice. Fără a intra în detalii, menționăm doar că mecanismele meteorismului abdominal constau, fie în excesul deglutiției aerului atmosferic — aerofagie — (nevrotici, sialoreici, tabagici, tahifagici și cei cu un tic al deglutiției), fie în producerea excesivă a gazelor în intestin (exacerbarea florei bacteriene, sindromul de ansă oarbă, rezecția valvei ileocecale etc.) sau în colon (ajungerea unor cantități exagerate de reziduuri alimentare insuficient digerate prin depășirea capacității digestive normale sau prin insuficiența secrețiilor biliare, pancreatice sau intestinale) (4).

Pacienții și chiar medicii admit obișnuit că durerile abdominale, „funcționale" și meteorismul sînt determinate de acumulări excesive de gaze în intestin datorate aerofagiei. Cercetări comparative, efectuate pe un lot de asemenea bolnavi și pe un lot de martori, prin tehnica „spălării" gazelor intestinale, au demonstrat însă că această opinie este greșită. Astfel, la martori s-a găsit un volum mediu de gaze intestinale de 199 ± 35 ml, iar compoziția amestecului gazos a fost cea menționată anterior, iar la 18 pacienți cu dureri

abdominale funcționale și meteorism volumul gazelor intestinale a prezentat valori apropiate (176±28 ml), compoziția și rata acumulării celor 5 gaze principale fiind de asemenea asemănătoare. Rezultate similare au fost obținute și atunci cînd determinările au fost efectuate la 90 minute după un prînz standard, dar la cei cu disconfort abdominal o parte mai mare din gazul infuzat în jejun a refluat în stomac, în loc să se deplaseze caudal și durerile abdominale au apărut mai frecvent în timpul infuziei gazului (3). Aceste rezultate dovedesc că durerile și meteorismul abdominal nu sînt consecința acumulării excesive de gaze în intestin, ci mai ales a unei tulburări a motricității și a unui răspuns dureros exagerat la distensia cu volume de gaze bine tolerate de martori (3).

Bibliografie selectivă

1. BEDELL G. N., MARSHALL R., DUBOIS A. B. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1956, 35, 336.
2. BOND J H., ENGEL R. R., LEVITT M. D. — *J. Exper. Med.*, 1971, 133, 572.
3. BOND J. H., LEVITT M. D. — *Medical Clin. N. Amer.*, 1978, 62, 155.
4. BOLZE M. — *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 3 329.
5. DAVENPORT H. W. — A digest of Digestion, Year Book Med. Publ. INC Chicago, 1975, p. 119—120.
6. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a, p. 900—901.
7. LEVITT M. D. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 1394.
8. RUNE S. J. — *Gastroenterology*, 1972, 62, 533.
9. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — The Large Intestine. In Pathologic Physiology, sub red. Sodeman W. A. și Sodeman Th. M., W. B. Saunders Comp., Philadeplhia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a V-a, p. 869.
10. WANGENSTEEN C. H., REA C. E. — *Surgery*, 1939, 5, 327.

Flora intestinală

Cercetările recente au adus numeroase informații asupra structurii și importanței florei intestinale, atît pentru acțiunile asupra resturilor alimentare și a medicamentelor, cît și pentru acțiunea protectoare față de invazia intestinului de către alți germeni exogeni.

Viața nu este posibilă fără floră microbiană intestinală, ceea ce arată că aceasta are un rol important în asigurarea homeostaziei locale, precum și în alte funcții specifice (7, 9).

Intestinul nou-născutului este steril în primele ore după naștere și se colonizează în primele 24 de ore (6), prin intermediul laptelui matern, cu lactobacili anaerobi, enterococi, floră coliformă etc. Acești germeni se multiplică în primele 21 de zile de viață, astfel încît la 3—4 săptămîni intestinul are o populație microbiană fiziologică aproape completă (9, 2). La adult flora microbiană este heterogenă, prezentînd variații cantitative și calitative de la un segment la altul și chiar de la o ansă intestinală la alta.

Existența florei intestinale, sub aspect cantitativ, calitativ, de patogenitate etc., depinde de echilibrul factorilor imunologici locali, intestinali, precum și de secrețiile exocrine ale segmentelor digestive vecine (HCl gastric, secreția bilio-pancreatică), de peristaltica intestinală etc.

Populația microbiană intestinală crește progresiv dinspre segmentele proximale spre cele distale, atingînd concentrația maximă în colon (9, 5).

În salivă se găsesc 10^{-6}—10^{-7} germeni/ml, rezultați din contaminare alimentară și cuprinzînd microorga-

nisme aerobe (streptococi, fusobacterii, lactobacili aerobi, neisseri etc.) și bacteroizi. Mediul acid gastric contribuie la distrugerea unor germeni ajunși la acest nivel din cavitatea bucală și împiedică înmulțirea germenilor care rezistă. Numărul germenilor din conținutul gastric este de aproximativ 10^{-3}/ml. În duoden se găsește o populație microbiană de 10^{-4}/ml, constînd în special din streptococi, fusobacterii și lactobacili În intestinul superior (jejun) există un număr redus de germeni (10^{-1}—10^{-4}/ml lichid jejunal), aerobi, gram pozitivi (streptococi, enterococi, lactobacili, stafilococi etc.) levuri, puțini germeni coliformi gram negativi (Escherichia coli) și anaerobi (bacteroizi, lactobacili anaerobi etc.) de aceea, jejunul este considerat obișnuit ca steril. În intestinul inferior (ileon) crește numărul coliformilor și al streptococilor fecali (10^{-5}—10^{-7}/g), precum și al anaerobilor (clostridium, bacteroides fecalis). În cec numărul germenilor crește mult (10^{-9}—10^{-11}/g), predominînd anaerobii (clostridium, bacteroides fecalis, lactobacili anaerobi etc.), uneori și bifidobacteriile (strict anaerobe) și lactobacilii (anaerobi facultativi) (3). Flora colonului, identică cu cea a fecalelor, este constituită din germeni strict anaerobi (bifidobacterii, bacteroides, fragilis, clostridium perfrigens, eubacterium, peptostreptococ, bacil putrificans, bacil spirogenes etc.), germeni anaerobi facultativ și aerobi (Escherichia coli, K.pneumoniae, E.cloacae), dar și stafilococi (epidermidis, aureus), streptococus fecalis, lactobacili, aerobacter aerogenes, bacil butiric etc. Această floră variază individual și chiar la același individ în funcție de vîrstă și de alimentație (9). Cercetările microbiologice au identificat numeroase specii bacteriene, cu variații numerice de la 10^{-6}/g de materii fecale (enterobacterii), pînă la 10^{-9}—10^{-11}/g de fecale pentru germenii strict anaerobi și Esch. coli, stabilind, în pofida marilor variații individuale, masiva preponderență a florei anaerobe (raport 100/1).

În condiții fiziologice la nivelul colonului drept predomină *flora de fermentație*, aerobă, nepatogenă, care acționează asupra resturilor glucidice neatacate de enzimele digestive, rezultînd o serie de produși de degradare (acizi lactic, butiric, propionic, acetic etc., care explică reacția acidă a scaunelor, CO_2, H_2, CH_4, apă etc.) (1). O parte redusă a celulozei este scindată în colon pînă la glucoză, sub acțiunea unei celulaze, furnizînd însă doar cantități neglijabile de energie, iar cea mai mare parte a celulozei, hemicelulozei și ligninei este eliminată la om ca atare, conferind consistență bolului fecal.

În colonul stîng predomină *flora de putrefacție*, anaerobă, a cărei acțiune se exercită asupra reziduurilor proteice nedigerate, asupra protidelor și produșilor de hidroliză neabsorbiți și asupra protidelor corpilor bacterieni. Consecutiv acțiunii acestei flore rezultă aminoacizi, care sînt parțial utilizați de microorganismele colonice pentru sintezele proteice proprii și parțial sînt metabolizați sub acțiunea enzimelor bacteriene prin decarboxilare și dezaminare (1), rezultînd o serie de substanțe toxice pentru organism (indol, scatol, histamină etc.) și diverse gaze (CO_2, NH_3 etc.) (4).

Anumite bacterii, situate în interiorul sau la nivelul membranei celulelor mucoasei, secretă urează care degradează ureea plasmatică și cea intraluminală, iar alte bacterii degradează constituenții bilei (sărurile, pigmenții și colesterolul) (1) (a se vedea „Funcțiile de digestie și absorbție în intestinul gros“).

În condiții normale, flora microbiană intestinală are 2—3 cicluri de înmulțire în 24 de ore, dar în stări patologice (sindromul de ansă oarbă) numărul acestor cicluri crește la 12—16/24 ore.

Flora intestinală este caracterizată prin numeroase și complexe interacțiuni între diverșii germeni, care se găsesc într-o competiție permanentă pentru resurse energetice, sintetizează factori toxici sau favorizanți ai creșterii bacteriene, modifică pH-ul mediului, făcînd imposibilă supraviețuirea altor germeni, consumă O_2, favorizînd dezvoltarea anaerobilor (4). Aceste interrelații complexe dintre germeni explică atît creșterea mai lentă a germenilor în intestin decît *in vitro*, cît și imposibilitatea unor germeni exogeni patogeni de a se implanta în intestin, dacă nu se găsesc în cantități foarte mari.

Flora bacteriană trăiește în echilibru cu organismul gazdă — eubioză —, exercitînd o serie de efecte complexe, unele utile organismului, iar altele care pot deveni nocive în anumite condiții particulare (11). De altfel cercetările experimentale au dovedit că animalele crescute în condiții epidemico-sanitare obișnuite cresc mai bine, comparativ cu martorii cu intestin sterilizat prin administrare de antibiotice, asimilează mai bine hrana, nu necesită o serie de aminoacizi esențiali, au puii mai mari și o mortalitate neonatală mai redusă.

Printre funcțiile mai importante ale florei intestinale fiziologice menționăm:

— Menținerea aspectului structural normal al mucoasei intestinale: Sleisenger (1973), a demonstrat că animalele fără floră intestinală (axenice), prezintă treptat leziuni de tip degenerativ și apoi hiporegenerativ la nivelul mucoasei intestinale, vilozitățile au tendință de aplatizare, țesutul limfatic scade cantitativ, microvilozitățile sînt lungi, subțiri și foarte friabile, iar cecul este dilatat și cu aspect de stază (11). Dacă se contaminează intestinul animalului respectiv cu germeni, aceste aspecte patologice se atenuează treptat, pînă la dispariție totală (7, 11).

— Prezența unor multiple tipuri de floră microbiană la nivelul segmentelor intestinale, diferite de la o ansă la alta, asigură o multiplicare coordonată a tulpinilor microbiene. Astfel, animalele axenice (*„germ free“)*, contaminate cu o singură tulpină de germeni, vor prezenta o multiplicare continuă și rapidă a acestora, cu eliminări cantitativ crescute prin materiile fecale. La animalele holoxenice (contaminate), diversele tipuri de germeni se vor multiplica variabil, uneori apărînd fenomene de stopare a multiplicării unor bacterii, dacă vreuna din tulpini are tendință de multiplicare excesivă. După cum s-a subliniat, IgA are un rol important în modelarea permanentă a procesului de multiplicare a florei intestinale.

Condițiile de patogenitate ale germenilor din lumenul intestinal au de asemenea o importanță particulară în influențarea stării morfofuncționale a mucoasei intestinale. În cazul proliferării unilaterale a unor germeni, sau în condiții de modificare a stării lor de patogenitate, toxinele sau structurile toxice pot determina ruperea barierei intestinale la nivelul straturilor protectoare și, pătrunzînd în interstițiile dintre celule, sau producînd necroza acută a acestor celule, ajung în structurile intestinale ale peretelui pe care le deteriorează (11).

— Funcția metabolică a florei microbiene constă în sinteza unor vi-

tamine hidrosolubile (acid folic, tiamină, ciancobalamină, biotină, acid pantotenic, riboflavină), precum și a unor vitamine liposolubile, în special vitamina K (6). De asemenea germenii intestinali au rol în absorbția și utilizarea tuturor vitaminelor, dovadă fiind constatarea că animalele axenice, chiar dacă sînt hrănite normal, prezintă mari dificultăți în asimilația majorității vitaminelor. Se admite că aceste vitamine sînt utilizate parțial de către flora microbiană pentru asigurarea propriului metabolism mai ales pentru multiplicare (vit. B_{12}, vit. B_1, vit. A), de aceea în cazul multiplicării excesive a florei, consumul acestor vitamine este foarte mare, competiția între funcția de absorbție intestinală a acestora și asimilația bacteriană fiind în favoarea celei din urmă. Deși unii autori admit că parte din vitaminele sintetizate de flora colonică se absorb și intră în *pool*-ul vitaminic al organismului, alți autori nu admit această ipoteză deoarece experiențele pe care se bazează au fost efectuate pe șobolani care obișnuit își mănîncă fecalele. Dacă se împiedică coprofagia numai acidul folic produs de bacteriile colonice s-ar mai resorbi în cantități semnificative.

Flora bacteriană asimilează activ și unii aminoacizi, prin același mecanism competitiv și de aceea unele manifestări carențiale, prezente în stările de disbioză intestinală, au fost atribuite acestui consum competitiv al unor principii alimentari.

— Flora microbiană intestinală are un rol important în menținerea unui *pool* relativ constant al acizilor și sărurilor biliare, prin conversiunea parțială a acizilor biliari conjugați în produși neconjugați (acid deoxicolic și litocolic) care se vor elimina prin scaun, în timp ce echivalenții nemodificați (acidul colic în special), vor fi absorbiți în ileon, asigurînd continuitatea circuitului enterohepatic. În cazul cînd flora intestinală este dezvoltată excesiv (8), procesul de deconjugare este foarte intens, produșii biliari respectivi sînt eliminați prin scaun, iar sinteza hepatică compensatorie nu mai poate egala pierderile. Se ajunge astfel la diminuarea *pool*-ului acizilor biliari primari, deci, la o compoziție deficitară a bilei, care are ca rezultat malasimilația grăsimilor și steatoree. Prin modificarea structurii biochimice a acizilor biliari, flora microbiană intestinală asigură în condiții fiziologice digestia și absorbția echilibrată a grăsimilor. Dacă produșii de deconjugare biliară sînt în cantitate mare, ei devin iritanți pentru mucoasa ileală, dar mai ales pentru mucoasa cecului și colonului ascendent. Procesul de absorbție a apei, finisat în alte zone, precum și cel de transport al Na^+, Ca^{2+} și K^+ vor fi parțial inversate, astfel că se produce diareea denumită coleretică. Chelatorii sărurilor biliare deconjugate ameliorează evident acest tip de diaree (a se vedea „Absorbția sărurilor biliare și circuitul enterohepatic").

— Variațiile cantitative și calitative ale florei intestinale, condiționate de numeroși factori mai ales alimentari, influențează procesele de digestie și metabolizare a proteinelor și a glucidelor, generînd intense procese de putrefacție, respectiv, de fermentație. În aceste condiții produșii intermediari protidici și glucidici nu mai sînt metabolizați pînă la compuși finali, care sînt amoniacul, produșii aromați și acizii organici (lactic în special). Produșii de putrefacție măresc consumul de oxigen din lumen și mucoasa intestinală și favorizează dezvoltarea florei anaerobe. Acizii organici împiedică absorbția amoniacului și pătrunderea ulterioară a acestuia în lichidul

cefalorahidian şi favorizează dezvoltarea florei aerobe.

Produşii intermediari rezultaţi din putrefacţie sau fermentaţie sînt absorbiţi, intră în circulaţia generală şi generează o serie de manifestări clinice. Vechile denumiri de „colită de putrefacţie“ şi „colită de fermentaţie“ nu mai constituie entităţi clinice, ci manifestări ale funcţiilor metabolice microbiene, dependente fie de factori alimentari, fie mai ales de unele situaţii patologice. În condiţii fiziologice, digestia şi metabolizarea unor principii alimentari sub influenţa florei intestinale (în special proteine şi glucide) reprezintă o funcţie compensatorie, atunci cînd este depăşită capacitatea enzimatică intraluminală de a digera aceste substanţe. Această funcţie a florei microbiene este considerată însă ca ineficientă din punct de vedere al transformării proteinelor şi hidrocarbonatelor în produşi absorbabili adecvaţi. În condiţii fiziologice, aspectul de putrefacţie şi fermentaţie al scaunului este determinat, pe de o parte, de calitatea şi cantitatea alimentelor şi, pe de altă parte, de cantitatea şi calitatea florei microbiene (7). În condiţii patologice, creşterea cantităţilor de hidrocarbonate care ajung în lumenul intestinal duce la înmulţirea florei de fermentaţie şi la generarea unor acizi organici, care împiedică absorbţia amoniacului.

— Flora microbiană intestinală stimulează mecanismele locale de apărare şi mai ales sinteza de Ig de către populaţia limfoplasmocitară din peretele intestinal. Sinteza de Ig, în special de IgA, este un proces de importanţă majoră în apărarea mucoasei intestinale de agresiuni microbiene, dar contribuie şi la realizarea *pool*-ului de imunoglobuline plasmatice, deoarece o parte din Ig sintetizate de intestin ajung în circulaţia sistemică (a se vedea „Funcţia de apărare a intestinului“).

Populaţia microbiană intestinală normală joacă deci un rol important în fiziologia digestivă, iar interrelaţiile lumen-intestin sînt încă în curs de evaluare, avînd multe puncte neclarificate. Astfel este în plină desfăşurare studiul corelaţiilor dintre antigenele luminale microbiene şi anticorpii de mucoasă, care decid în ultima instanţă numeroasele aspecte întîlnite în patologia intestinului subţire. Nu este lipsită de interes nici prezenţa paraziţilor şi a fungilor în lumenul intestinal. Situaţia de purtători sănătoşi de paraziţi sau de agenţi micotici este în plină dezbatere, ca şi rolul paraziţiilor şi fungilor patologici digestivi. Coincidenţe sau legături cauzale între prezenţa unor paraziţi (lamblia, giardia, tenia, ankilostoma etc.) sau levuri (actinomices, candida etc.) şi simptomele digestive, sînt aspecte de fiziopatologie încă insuficient clarificate.

Recent, s-a acordat o mare atenţie unor droguri care pot servi ca substrat enzimelor bacteriene. Astfel salazopirina (azocompus al acidului salicilic şi al sulfapiridinei) nu se resoarbe din intestinul subţire, dar în colon este hidrolizată de către enzimele bacteriene în acid 5-aminosalicilic, substanţă neresorbabilă cu proprietăţi antiinflamatorii şi sulfapiridină care se absoarbe şi, după acetilare în ficat, este eliminată în urină. Cloramfenicolul suferă un ciclu enterohepatic, se absoarbe din intestin, este glucuronoconjugat în ficat şi excretat prin bilă, compusul glucuronic fiind lipsit de acţiune antibiotică, este deconjugat sub acţiunea enzimelor bacteriene şi ciclul se repetă de mai multe ori. Anu-

mite medicamente administrate sub forma de glucozizi, ca de exemplu glucozizii antrachinonici ai unor laxative (cascara, sena), sînt active prin fracţiunea aglicon, eliberată în colon ca urmare a acţiunii hidrolitice a glucozidazelor bacteriene. Anumiţi glucozizi alimentari pot fi foarte toxici, de exemplu amigdalina din migdalele amare, care prin hidroliză în colon eliberează între alţi constituenţi acid cianhidric. Glucozizii din manioc sînt de asemenea cianogenetici şi de aceea trebuie înlăturaţi prin spălare, cînd se prepară făina, iar în făina de cicade (plante alimentare care cresc în insulele Oceanului Pacific) există un glucozid — cicasina — a cărui fracţiune agliconică (metilazoximetanol) provoacă tulburări nervoase şi prin degradare generează diazometan, substanţă puternic cancerogenetică (cancere hepatice, colonice, renale). De altfel este mult dezbătut actualmente rolul bacteriilor colonice în elaborarea de substanţe carcinogenetice, sau care devin active prin unire cu alţi factori (cocarcinogenetice). Dintre aceste substanţe menţionăm nitrozaminele, care pot proveni şi din nitraţii din diverse alimente, dar mai ales prin sinteză bacteriană intestinală. Doar că sinteza lor necesită bacterii, care să reducă nitraţii în nitriţi şi apoi să nitrozeze aminele, reacţii obişnuit imposibile în tractul digestiv normal, deoarece stomacul nu posedă floră bacteriană, iar în colon nu sînt nitraţi. Aceste condiţii nu sînt prezente nici în vezica urinară, unde se află nitraţi şi amine secundare, dar lipsesc bacteriile. În gastrita atrofică cu aclorhidrie şi prezenţa florei în stomac, sau în infecţiile urinare există însă posibilitatea sintetizării de nitrosamine, care, ajunse în circulaţia sistemică, ar exercita acţiune carcinogenetică asupra unor organe ţintă (la om esofagul şi stomacul?). Fenolii rezultaţi din hidroliza tirozinei au fost de asemenea consideraţii cocarcinogenetici în prezenţa proteinelor, explicînd rolul alimentaţiei bogată în proteine în cancerul de colon. În sfîrşit, s-a susţinut rolul produşilor rezultaţi prin transformările sărurilor biliare sub acţiunea bacteriilor anaerobe din colon, în special a derivaţilor policiclici aromatici produşi prin desaturarea nucleului sterolic al deoxicolatului (10).

Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré de tube digestif, Doin Editeurs, Paris, 1980, p. 83—86.
2. BOUANCHAUD D. — *La Recherche*, 1975, 6, 312.
3. BOURRILLON A., BOUSSOUGANT Y., PAILLERETS de F. — *Rev. Prat. (Paris)*, 181, 31, 1433.
4. DUCLUZEAU R., RABAUD P. — *La Recherche*, 1976, 7, 270.
5. GORBACH S. L. — *Gastroenterology*, 1977, 60, 1110.
6. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, ed. a V-a, W. B. Saunders Comp., Philadephia — Londra — Toronto, 1976, p. 891—892.
7. KRADOLFER F. — *Méd. et Hyg. (Geneve)*, 1972, 20, 955.
8. LAMBERT R., MARCHAT F. — *Concours méd.*, 1975, 97, 7, 474.
9. MALINS J. M., MAYNE N. — *Diabetes*, 1969, 18, 858.
10. MINAIRE Y., LAMBERT R. — La digestion. În: „Physiologie humaine", Simep Editions, 1976, p. 299—307.
11. Moon H. W., WHIPP S. C., BAEZ A. L. — Lab. Invest., 1971, 25, 133.

Reglarea funcţiilor intestinului gros

Funcţiile principale ale intestinului gros diferă în diversele sale segmente, colonul proximal realizînd în special absorbţia apei şi a unor electroliţi, colonul distal stocînd temporar materiile fecale, iar rectul şi canalul anal fiind afectate evacuării periodice a reziduurilor prin actul defecaţiei. Motricitatea colonică facilitează realizarea acestor funcţii, iar secreţia de mucus, prezentă de-a lungul întregului intestin gros, protejează mucoasa de agresiunile chimice şi/sau mecanice intraluminale. Mecanismele de reglare a acestor diverse funcţii sînt în general similare celor ale intestinului subţire.

Funcţia motorie a colonului

Funcţia motorie a colonului, deşi cea mai mult studiată este mai puţin lămurită comparativ cu cea a segmentelor mai proximale, dar, ca şi în cazul acestora, depinde de cel puţin 4 factori: proprietăţile intrinseci ale musculaturii netede, inervaţia intrinsecă şi extrinsecă şi hormonii locali şi sistemici.

Factorii miogenici se presupune că au aceleaşi roluri ca şi în intestinul subţire, deoarece s-a dovedit că celulele musculaturii netede colonice prezintă variaţii ale potenţialului membranar, care generează unde lente, potenţiale de vîrf şi alte diverse oscilaţii diferite de acestea. La toate speciile frecvenţa undelor lente este mai mare în colonul distal decît în cel proximal, pentru a prelungi timpul cît stagnează conţinutul în colon. În general însă, activitatea electrică a colonului este mult mai lentă şi mai neregulată comparativ cu cea a intestinului subţire, fiind rezultatul descărcării simultane a mai multor *pacemakeri*. Legătura dintre activitatea electrică şi contracţiile colonice este încă insuficient elucidată. Contracţiile colonice sînt mai rare, mai puternice şi mai prelungite decît cele ale intestinului subţire.

Inervaţia intramurală deţine un rol important în reglarea motricităţii colonice, dovadă fiind gravele perturbări motorii prezente în cazul absenţei ei. Rolul predominant al inervaţiei intrinseci este inhibitor, deoarece în lipsa ei colonul apare contractat tonic. Efectul inhibitor se realizează prin mediaţie adrenergică şi/sau purinergică.

Inervaţia extrinsecă a colonului constă din fibre parasimpatice, provenite din vagi pentru colonul proximal şi din nervii erectori pentru colonul distal, şi din fibre simpatice făcînd parte din nervii splanhnici, Această inervaţie este predominant inhibitoare, dovadă fiind creşterea motilităţii colonice după leziuni ale măduvei sacrate sau după administrare de tetrodotoxină (aminoperhidrochinazolină prezentă în ficatul şi ovarele unor peşti avînd acţiune paralizantă prin blocarea propagării potenţialelor de acţiune). Inervaţia extrinsecă inhibitoare acţionează prin intermediul neuronilor adrenergici şi/sau purinergici din plexurile intramurale, sau prin inhibarea activităţii neuronilor colinergici, care exercită influenţe motorii stimulatoare, avînd însă un rol mai modest. Inervaţia extrinsecă inhibitoare şi/sau stimulatoare reprezintă substratul nervos al diferitelor reflexe colonice. Astfel distensia unor segmente îndepărtate ale tractului digestiv produce inhibiţia contracţiilor colonului printr-un reflex, care include ganglionul mezenteric inferior

şi are centrul medular (23). De asemenea apariţia mişcărilor postprandiale de transport în masă este, cel puţin parţial, rezultatul unor reflexe gastro-colice şi duodeno-colice dar, deoarece influenţele colonice sînt prezente şi după secţionarea inervaţiei extrinseci, se presupune că în producerea lor intervine şi un element umoral, probabil gastrina, care se descarcă în cantităţi crescute postprandial. Influenţele centrilor nervoşi superiori asupra motilităţii colonice se exercită de asemenea prin inervaţia extrinsecă, emoţia, frica, vigilenţa activînd motricitatea colonică, iar somnul avînd efecte inverse.

Mediatorii chimici vegetativi sînt încă insuficient studiaţi. Substanţele ganglioplegice (nicotina) *in vitro* inhibează contracţiile spontane colonice. Epinefrina exercită *in vivo* efecte inhibitoare numai la concentraţii sanguine ridicate, iar substanţele colinergice au efecte slabe. Astfel *in vivo* substanţele colinergice de tip muscarinic inhibează contracţiile colonului, antagoniştii muscarinici (atropina) nu deprimă net mişcările de segmentare, iar inhibitorii colinesterazei (prostigmina) activează aceste mişcări. Morfina întîrzie propulsia conţinutului colonic şi stimulează mişcările de segmentare. Cele mai multe dintre aşa-zisele antispastice, administrate oral în doze terapeutice, sînt lipsite total de efect asupra motilităţii colonice sau exercită doar efecte foarte slabe.

Hormonii intestinali în doze mari influenţează motricitatea colonică, în special gastrina şi CCK, care produc stimularea ei, avînd probabil şi importanţă fiziologică. Se crede că un rol important ar deţine mai ales hormonii secretaţi chiar la nivel colonic (secretina, motilina, enteroglucagonul, GIP, endorfinele), cercetările asupra importanţei lor fiziologice fiind în curs. Acţiune stimulantă asupra motilităţii colonice exercită şi 5-hidroxitriptamina (serotonina), prin acţiune directă asupra fibrelor musculare netede sau asupra neuronilor, precum şi prostaglandinele, mai ales cele din seriile E şi F, care acţionează prin influenţarea mişcărilor transmembranare ale Ca^{2+}. Datele recente asupra motilităţii colonice au demonstrat complexitatea mecanismelor ei de reglare, dar nu au lămurit încă rolul şi importanţa fiziologică a factorilor umorali locali. Reglarea motricităţii rectului şi a canalului anal este prezentată în capitolul „Defecaţia".

Funcţia secretorie a colonului

Funcţia secretorie a colonului constă în secreţia de mucus, care este declanşată atît prin stimulare mecanică directă a celulelor mucoasei, cît şi prin reflexe mienterice (celulele caliciforme ale criptelor). Stimularea nervilor erectori produce o secreţie abundentă mucoasă (în medie 5 ml/oră), demonstrînd importanţa mecanismelor colinergice în controlul acestei secreţii. De altfel s-a demonstrat că acetilcolina şi pilocarpina măresc secreţia colonică, iar atropina o inhibează. Secţionarea simpaticului care inervează colonul nu provoacă o secreţie paralitică, similară celei a intestinului subţire, dar stimularea simpaticului diminuează răspunsul secretor obţinut prin excitarea nervilor erectori.

Funcţia de transfer a lichidelor electrolitice

Funcţia de transfer a lichidelor electrolitice la nivelul colonului proximal este reglată în special de me-

canisme fizice (gradiente electrochimice), dar intervine şi un element hormonal reprezentat de aldosteron, care stimulează transferul activ al Na^+ şi, consecutiv acestuia, transportul pasiv al apei.

Defecaţia

Defecaţia este un act reflex extrem de complex prin care se elimină la exterior materiile fecale din ampula rectală. În condiţii fiziologice continenţa fecalelor în colonul distal este asigurată prin acţiunea combinată a unor mecanisme care includ factori mecanici, rezultînd din prezenţa angulaţiei sigmoidorectale (unde ar exista şi un sfincter slab) şi a valvulelor Houston, dar mai ales intervenţia factorilor dinamici, reprezentaţi de contracţia reflexă a celor două sfinctere anale; cel intern, neted, involuntar, avînd inervaţie vegetativă dublă şi cel extern, striat, voluntar, inervat de sistemul nervos somatic (20).

Iniţierea procesului defecaţiei este consecinţa distensiei bruşte a rectului, ca urmare a împingerii sub presiune a conţinutului colonic datorită unei contracţii în masă. Creşterea bruscă a presiunii intrarectale de la 15—20 la 40—60 mm Hg stimulează terminaţiile nervoase libere din mucoasă şi mai ales receptorii de distensie, dispuşi în serie printre fibrele musculare netede ale rectului. Stimulul adecvat al acestor receptori este gradul distensiei rectale şi nu volumul conţinutului acumulat în rect. În cazul diareilor, deşi rectul este gol, procesul defecaţiei poate fi declanşat şi de contracţiile ritmice puternice ale colonului hiperexcitabil.

Distensia rectală peste un anumit nivel critic declanşează senzaţia necesităţii de defecaţie şi reflexul de defecaţie, controlat de plexul mienteric, caracterizat prin iniţierea unor unde peristaltice în colonul descendent, sigmoid şi rect, care împing fecalele spre anus. Ajungerea undelor înaintea sfincterului intern determină inhibiţia tonusului acestei formaţiuni (relaxarea receptoare), permiţînd ca o parte din conţinutul rectal să poată pătrunde pentru o scurtă perioadă de timp în canalul anal, să stimuleze receptorii mucoasei şi să fie analizat (fecale, lichide, gaze?). Capacitatea de analiză discriminativă a conţinutului rectal se pierde la bolnavii cu diarei infecţioase sau cu rectită prin colite ulceroase sau inflamaţii de altă natură. În timpul relaxării sfincterului intern, continenţa anală este asigurată prin întărirea tonusului sfincterului striat extern.

În funcţie de rezultatul analizei discriminative a conţinutului rectal şi de condiţiile vieţii sociale, defecaţia va fi declanşată sau amînată.

În cazul cînd actul defecaţiei poate avea loc, reflexul defecaţiei descris anterior fiind foarte slab şi ineficient va fi întărit de un reflex facilitator, avînd centrii în segmentul sacrat al măduvei. Aferenţele declanşate de stimularea receptorilor rectali se transmit pe fibre parasimpatice din nervii pelvici unui centru sacrat al defecaţiei (S_2—S_4), de unde, prin fibre parasimpatice care intră de asemenea în nervii pelvici, se transmit impulsuri care produc intensificarea peristaltismului colonului descendent, sigmoidului, rectului şi canalului anal şi relaxarea sfincterului anal intern (L_5—S_3). Astfel reflexul de defecaţie este transformat, dintr-o succesiune de mişcări slabe şi ineficiente, într-un proces puternic, care uneori poate evacua conţinutul colonic de la flexura splenică la anus (fig. 178).

Aferențele ajunse în măduvă se transmit concomitent și formațiunilor nervoase superioare, declanșînd o serie de reflexe motorii facilitatoare parțial conștiente. Astfel, contracția puternică a diafragmului, ur-

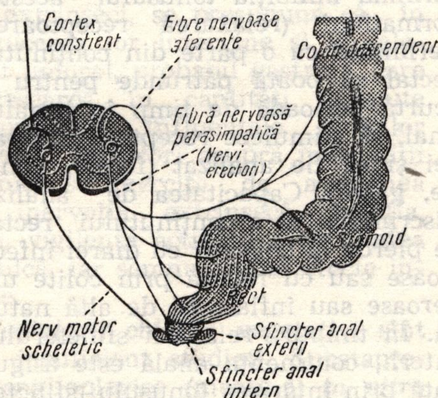


Fig. 178 — Căile aferente și eferente ale mecanismului parasimpatic pentru stimularea reflexului defecației (reprodusă după Guyton A. C., 1976).

mată de o inspirație profundă și apoi de închiderea glotei și de contracția musculaturii expiratorii, determină creșterea puternică a presiunii intratoracice, iar contracția musculaturii abdominale provoacă ridicarea presiunii intraabdominale. Creșterile presionale toraco-abdominale de 100—200 mm Hg comprimă puternic viscerele și împing aboral conținutul colonului distal și al rectului. Concomitent are loc relaxarea musculaturii planșeului pelvian și contracția stratului muscular longitudinal al rectului, intim corelat cu mușchiul ridicător anal. Ca urmare dispare angulația sigmoidorectală și se deschide partea inferioară a canalului anal prin escamotarea în afară și în sus a fasciculului subcutanat al sfincterului extern, iar prin tracțiunea în sus a regiunii perineale se scurtează canalul anal. Aceste modificări dinamice complexe au ca rezultat împingerea pînă în canalul anal a conținutului rectal.

Pentru ca defecația să poată avea loc este necesar să se producă relaxarea sfincterului extern, care la adult se află sub control voluntar. Aferențele exteroceptorilor anali, care ajung la nivel medular pe calea nervilor hipogastrici, pelvici și rușinoși interni, pe de o parte, închid circuitele reflexe elementare (spinale) și, pe de altă parte, sînt transmise pe fibre din fasciculele Goll și Burdach pînă în bulb și de aici pînă la talamus, de unde sînt proiectate cortical în regiunea lobului paracentral, unde se află centrul cortical ano-rectal. La nivelul acestui centru informațiile primite din zona ano-rectală, pe baza analizei și sintezei superioare, sînt transformate în senzație conștientă a necesității de defecație și se descarcă impulsuri motorii care ajung pe o cale încă necunoscută, probabil pe calea piramidală, la motoneuronii sacrați care inervează sfincterul anal extern (S_3—S_5), prin fibre ce merg în nervii rușinoși interni. Aceste impulsuri corticale, care în stadiul de continență mențin sfincterul anal striat într-o stare de contracție izotonică, proporțională cu intensitatea impulsurilor transmise de proprioceptorii sfincterieni, în timpul defecației produc relaxarea sfincterului, permițînd evacuarea fecalelor (22).

Controlul activității sfincterului extern și, ca urmare, subordonarea reflexului defecației centrilor nervoși corticali sînt absente la nou-născut, la care distensia rectală prin ajungerea conținutului colic declanșează reflexul de defecație. De abia după aproximativ 15 luni se stabilește acest control cortical și defecația nu mai poate avea loc decît după relaxarea voluntară a sfincterului anal extern.

Importanța controlului cortical asupra defecației este demonstrată și de controlul reflex condiționat al declanșării ei obișnuite, legat în special de factorul timp. Cei mai mulți oameni sînt obișnuiți încă din copilărie să aibă scaun dimineața, imediat după micul dejun, această „obișnuință“ a evacuării rectale fiind rezultatul unui reflex condiționat de timp, condiționare impusă de necesitățile vieții sociale. La adulți anumiți factori condiționați (timpul, orarul meselor, frecvența scaunelor etc.) dețin o importanță deosebită în inițierea și desfășurarea actului defecației, care este un reflex complex necondiționat și condiționat, declanșat obișnuit la o anumită oră și în anumite condiții. Inițierea defecației poate fi realizată și voluntar, dar reflexele astfel inițiate nu ating niciodată eficiența celor naturale. Efortul volițional al defecației este mult mai intens pentru un volum mic de fecale și diminuează proporțional cu creșterea volumului fecalelor. Reflexul defecației poate fi inhibat de durere (fisuri anale, hemoroizi etc.), frică, anxietate, probabil prin inhibarea motilității intestinale, aceleași stări psihoemoționale precum și mînia, ostilitatea putînd provoca diareea emoțională, prin accelerarea motilității intestinale.

Reflexul de defecație odată declanșat este intensificat de către impulsurile provocate de trecerea bolului fecal prin canalul anal. Uneori intervine și o contracție în masă, care poate evacua conținutul colonului pînă la flexura splenică, dar de obicei este evacuată doar extremitatea distală a colonului.

Studii radiografice ale defecației, în condițiile radioopacifierii fecalelor, au precizat că în perioadele dintre defecații rectul nu este gol, așa cum se admite obișnuit, ci conține mici cantități de fecale, care ajung în rect și sînt respinse regulat, confirmînd observația clinică frecventă a prezenței fecalelor la examenul rectal; de asemenea s-a constatat că evacuarea fecalelor din rect este totală numai la unii subiecți, în timp ce la alții este doar parțială (21).

Coordonarea defecației cu alte acte sinergice se face într-un centru bulbar al defecației, situat în apropierea centrului vomei. Cercetări efectuate pe cîini au precizat existența unei zone chemosensibile la nivelul planșeului ventriculului IV, a cărei stimulare, prin aplicarea locală a unei substanțe convulsivante (picrotoxina), declanșează în decurs de un minut un puternic peristaltism intestinal urmat de diaree. Centrul bulbar al defecației este corelat funcțional și cu centrul respirator, dar lipsesc încă cercetările neurofiziologice care să dovedească conexiunile dintre acești centri. Defecația poate apărea de asemenea după stimularea unor puncte din diencefal și din cortexul lobului orbitar, dar mai ales după stimularea zonei prerolandice, înaintea limitei dintre teritoriul neuronal corespunzător membrului superior și al celui inferior.

În cazul cînd defecația nu poate avea loc din diverse motive, reflexul defecației va fi inhibat printr-un reflex realizat pe un circuit simpatic. Impulsurile aferente puternice declanșate de receptorii recto-anali, destinși de materiile fecale împinse din sigmoid, se transmit pe fibre simpatice care intră în nervii hipogastrici, și ajung la un centru inhibitor al defecației situat în regiunea lombară a măduvei (L_2—L_4). De aici se descarcă impulsuri, care, transmise de asemenea pe fibre ale nervilor hipogastrici, provoacă diminuarea peristaltismului intestinal și in-

tensifică tonusul sfincterului anal intern. Parte din impulsurile aferente ajunse în măduvă se transmit și centrilor nervoși superiori, semnalizînd nevoia imperioasă de defecație. Dar defecația nefiind posibilă zona corticală ano-rectală descarcă impulsuri, care întăresc tonusul sfincterului anal extern și contractă musculatura striată a diafragmului pelvin. Importanța contracției voluntare a sfincterului extern striat este redusă și limitată doar la 1 minut din cauza fatigabilității rapide a acestui mușchi. După cîteva minute senzația necesității de defecare dispare, deoarece parte din materiile fecale împinse în rect sînt evacuate retrograd în sigmoid și colonul descendent, ca urmare a declanșării unor unde antiperistaltice ce se propagă retrograd cu viteză de 0,5—1 cm/sec, iar rectul s-a relaxat, acomodîndu-se la cantitatea de fecale care nu a fost retropulsată, dovadă fiind scăderea presiunii intrarectale. Senzația necesității de defecare reapare doar atunci cînd o nouă cantitate de materii fecale este împinsă în rect, ceea ce se întîmplă obișnuit după cîteva ore.

Frecvența defecației este variabilă, uneori urmînd fiecărei mese, alteori avînd loc doar la 3 zile, ceea ce creează dificultăți în definirea constipației.

Bibliografie selectivă

1. BERNIER J. J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et opéré du tube digestif. Doin Editeurs, Paris, 1981.
2. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1976, Ed. a V-a, p. 885.
3. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Movements of the alimentary Canal. In „Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice". The Williams & Wilkins Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, Ed. a IX-a, p. 8—95.
4. HIGHTOWER N. C., JANOWITZ H. D. — Secretion and absorption in the Intestine. In „Best & Taylor's, Physiological Basis of Medical Practice". The Williams & Wilkins Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1973, Ed. a IX-a, p. 2—8.
5. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simep Editions. Villenbanhe, 1976.
6. SHAFIKU A. — *Invest. Urol.*, 1976, 13, 271.
7. SODEMAN W. A., WATSON D. W. — The large intestine. In „Sodeman's Pathologic Physiology", sub red. Sodeman W. D. și Sodeman T. M., W. B. Saunders Comp. Philadelphia, Londra, Toronto, 1979, Ed. a VI-a, p. 860—880.
8. TRUELOVE S. C. — *Physiol. Rev.*, 1966, 46, 457.
9. WEISBRODT N. W. — Motility of the large intestine. In „Gastrointestinal Physiology" sub red. Johnson L. A., The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1977, p. 35—42.

Fiziopatologia constipațiilor

Dinamica colonică este dominată de interacțiunea contracțiilor de segmentare și a celor de propulsie. Primele au ca efect stagnarea pe compartimente separate a conținutului colonic, în vederea asigurării amestecului final și a dinamicii bidirecționale a Na^+, K^+, Cl^-, CO_3H^- și apei iar, contracțiile de propulsie, integrate cu precedentele, au rol fundamental în dirijarea conținutului colonic din sectorul ceco-ascendent în cel sigmoido-rectal, în vederea eliminării bolului fecal.

Realizarea funcțiilor motorii intestinale implică participarea a o serie de factori extradigestivi, abdominali, digestivi, colonici (parie-

tali și luminali), care asigură aspectul și conținutul materiilor fecale (12).

Dintre factorii extradigestivi, influențele neurovegetative și cele corticale dețin un rol fundamental în dirijarea dinamicii colonice, vagul avînd rol stimulant, iar scoarța cerebrală modelator. Glandele endocrine (tiroida, hipofiza, suprarenala, pancreasul, sistemul endocrin APUD) au rol deosebit în echilibrarea funcțiilor motorii colonice și a dirijării echilibrului dintre starea de repaus și cea de activitate musculară colonică, precum și în dirijarea absorbției și dinamicii apei și electroliților. Astfel hormonul antidiuretic și aldosteronul accelerează absorbția Na^+ în schimbul eliminării K^+, tiroxina accelerează contracțiile musculare colonice (diareea hipertiroidienilor) etc.

Printre factorii abdominali, implicați în dinamica colonică prin mărirea presiunii abdominale se menționează: contracțiile și amplitudinea mișcărilor diafragmatice, contracțiile și tonusul mușchilor peretelui abdominal, precum și inserțiile vertebrale și osoase ale acestora, starea funcțională a planșeului pelvin etc.

Printre factorii digestivi extracolonici, care participă la asigurarea tranzitului final intestinal, trebuie menționați în primul rînd factorii reflecși. Sînt bine cunoscute reflexele gastro-colice și jejuno-colice, care dirijează tranzitul chimului prin valva ileocecală în funcție de evacuarea gastro-duodenală și duodeno-jejunală. Un rol deosebit de important în asigurarea tranzitului intestinal îl au însă componentele intraparietale colonice. Tonusul musculaturii circulare și al „teniilor" longitudinale, funcționalitatea plexurilor nervoase mezenterice intramurale Meissner și Auerbach și structura de ansamblu a întregului perete au un rol decisiv în asigurarea eliminării conținutului intestinal. De aceste elemente depinde în ultimă instanță amplitudinea contracțiilor colonice circulare și propulsive (peristaltice). Reflexele și interdependențele dintre rect — segment final de eliminare — și restul colonului au de asemenea un rol determinant în stimularea actului defecației.

Conținutul intraluminal influențează dinamica colonului pe două căi: prin cantitatea de chim primită din intestinul subțire și prin compoziție chimică a acestuia. Dacă componenta intraluminală este modificată cantitativ, funcția de absorbție compensatorie finală este depășită și, invers, dacă conținutul este diminuat cantitativ stimularea contracțiilor colonice este redusă. Compoziția conținutului intracolonic are de asemenea un rol modelator în contracțiile acestui segment. Astfel, în cazul prezenței unui mediu dominat de germeni anaerobi și săruri biliare deconjugate este împiedicată absorbția Na^+, Cl^- și apare diareea coleretică. Din contră, compoziția intraluminală redusă favorizează scaunul de constipație.

Constipația este definită ca retenția prelungită a conținutului colonic sau rectal, manifestată clinic în primul rînd prin scaune de consistență crescută la intervale mari de timp.

Etiopatogenia constipațiilor

Ținînd seama de complexele mecanisme care intervin în asigurarea tranzitului intestinal normal, cauzele și mecanismele mai frecvente ale constipației sînt (6):

— Nervoase-ambientale, care se corelează puternic în condițiile vieții moderne, favorizînd instalarea constipației (9). Astfel, specificul și

diversitatea ocupațiilor pot interveni prin modificarea reflexului matinal al actului defecației. Cei care efectuează călătorii, au preocupări de serviciu în perioada reflex-stabilizată în timp a actului defecației, vor favoriza staza stercorală în colonul distal (descendent, sigmoid și rect). În aceeași categorie, a mecanismului nervos cu implicații negative asupra actului defecației, intră condițiile igienice și aspectul interior al grupurilor sanitare. Pentru persoanele obișnuite cu confort minimal, aspectul optic sau olfactiv al compartimentului respectiv poate avea un efect negativ evident asupra actului defecației. Pe lîngă aceste aspecte, se mai adaugă și cel legat de poziția corpului în momentul defecației, aceasta trebuind să asigure o creștere a presiunii intraabdominale, prin intermediul căreia apar sau se accentuează contracțiile colonice. Sprijinirea picioarelor pe planșeul încăperii are un rol important. Acest element, frecvent citat în literatura de specialitate, este neglijat parțial, în special în colectivitățile de copii, unde uneori grupurile sanitare sînt organizate în condiții similare pentru toate vîrstele, unele comune cu cele pentru adulți. Această situație duce la modificarea unor componente nervoase dar și motorii ale defecației, care apoi se pot permanentiza, ducînd treptat la instalarea constipației. Inhibarea actului defecației, impusă de unele circumstanțe, dacă se repetă poate duce la instalarea constipației, de asemenea pe baza nervoase. În această situație intră persoanele, care trec de la un gen de ocupație la altul (de exemplu studenții la intrarea în producție). Obișnuiți cu un program ei trec la alt orar și ca atare secvențele deșteptare-defecație-spălat se modifică, se scurtează sau unele sînt sărite, influențînd actul reflex condiționat al defecației. Graba de a ajunge mai repede la serviciu pentru cei ce întîrzie și preocuparea pentru conținutul programului zilelor respective, modifică de asemenea, pe cale nervoasă, reflexul de defecație. În situația actuală, cînd grupe mari de populație schimbă obiceiurile matinale în vastul proces de urbanizare și de industrializare, elementele educaționale, în direcțiile menționate, trebuie să ocupe un loc important.

Tot în cadrul cauzelor și mecanismelor nervoase ale constipației se enumeră și graba actului defecației, impusă de asemenea de unele elemente circumstanțiale. În felul acesta, mecanismele reflexe cu punct de plecare rectal vor fi modificate, conținutul sigmoido-rectal va fi evacuat doar parțial și o mare parte va stagna, generînd treptat constipația. Stările de sedentarism, tensiunea nervoasă prelungită, programul neregulat al principalelor activități, lipsa de combinare a activității profesionale specifice cu mișcarea și sportul în natură sau cu excursii acționează de asemenea ca factori și mecanisme nervoase prezente în inițierea și întreținerea constipației.

— Tonicitatea componentelor musculare, precum și funcționarea normală a structurilor osoase ce intră în componența peretelui abdominal, ocupă un loc important în asigurarea actului defecației. Astfel, contracțiile diafragmului, ale musculaturii peretelui abdominal, starea planșeului pelvin, a coloanei vertebrale dorso-lombare și a oaselor bazinului ocupă un rol indubital, izolat sau prin sumare, în inițierea și finisarea defecației. Prin coborîrea diafragmului în inspirație profundă, se asigură o presiune convenabilă asupra principalelor viscere abdominale, inclusiv asupra colonului, acest element mecanic determinînd

apariția contracțiilor peristaltice. În toate afecțiunile care interesează dinamica diafragmului (emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie de alte cauze, insuficiență cardiacă, anomalii de poziție și structură, stări posttraumatice în această zonă), contracțiile diafragmului vor diminua, concomitent fiind scos din funcție un element important de excitare a propulsiei colonice. Instalarea constipației în aceste condiții este relativ frecventă. Unele din situațiile menționate la cauzele nervoase pot acționa și prin intermediul diafragmului. Așa, de exemplu, sedentarismul, frenicectomia și unele afecțiuni neurologice pot determina scăderea apreciabilă a dinamicii diafragmului cu constipație consecutivă.

Tonicitatea normală a peretelui muscular abdominal reprezintă al doilea element, care contribuie la creșterea presiunii intraabdominale. Poziția cunoscută în actul defecației, de înclinare anterioară a toracelui în scopul măririi presei abdominale, explică eficiența sa, precum și constatarea că la persoanele tinere, obligate să stea în procubit sau decubit vreme îndelungată, se instalează destul de frecvent constipație. Persoanele care prezintă un perete abdominal flasc (obezitate, multiparitate, lipsă de mișcare etc.) au șanse sporite să prezinte ulterior constipație.

Nu este lipsit de interes și un alt aspect tradițional în unele țări asiatice, în care copiii pînă la vîrsta de 4 ani sînt ținuți de mame cu cămașa tracționată posterior, aceasta fiind aplicată pe torace și abdomenul superior. Astfel, se exercită o presiune toracoabdominală crescută, prin intermediul diafragmului și peretelui abdominal, în vederea asigurării reflexelor de defecație corespunzătoare.

— Slăbirea inserțiilor posterioare vertebrale ale mușchilor abdominali, precum și ale celor de la nivelul bazinului, contribuie la scăderea tonusului acestora, cu aceleași rezultate. Din acest motiv, deformațiile de diverse cauze ale coloanei vertebrale dorso-lombare, precum și cele ale bazinului (scolioze, spondilartroze, traumatisme etc.) contribuie indirect la scăderea tonusului muscular abdominal și deci la apariția constipației.

Starea planșeului musculo-adipos perineo-pelvin, mai ales la femei, este importantă pentru asigurarea tonusului și contracțiilor colonice sigmoidiene, precum și pentru tonicitatea sfincterului anal. Scăderea volumului și tonusului musculaturii perineo-pelvine este frecvent întîlnită la femei multipare, obezi, bătrîni, denutriți etc. Fibrele musculare de sprijinire a rectului pe planșeul perineal vor fi astfel deteriorate, nemaiputînd participa la realizarea funcției de defecare. Constipația este cel mai frecvent întîlnită la multipare cu ruptură de perineu, sau la ambele sexe peste vîrsta de 60 de ani, cînd tonusul perineal scade. Intervențiile chirurgicale în această zonă, prin procesul de fibroză, contribuie la scăderea tonusului rectosigmoidian.

— Raportul normal dintre organele și viscerele abdominale, precum și mezourilor care le susțin, contribuie la asigurarea presiunii abdominale normale. De aceea orice condiție care modifică raporturile dintre aceste organe, sau prezența unor formațiuni care ocupă spații mai mult sau mai puțin întinse din cavitatea abdominală, vor modifica și presiunea intraabdominală. Astfel, stratul adipos excesiv situat în epiploon sau mezouri, tumorile retroperitoneale, splenomegaliile și hepatomegaliile importante, tumorile uteroanexiale, graviditatea, adenopatiile retroperitoneale și în general orice formație tumorală abdominală,

vor modifica raportul dintre colon și restul organelor abdominale, presiunea intraabdominală și continuitatea normală a colonului. Asocierea factorilor menționați anterior, mărește foarte mult riscul instalării constipației cronice. Cea mai frecventă asociație este: sedentarismul, obezitatea, sarcina, stările nevrotice și prezența unuia sau altuia din componentele peretelui abdominal (în special ruptura de perineu).

Factorii care țin de colon sînt parietali și intraluminali (5).

A) Dintre factorii parietali menționăm (5, 9):

— Structura și funcționalitatea normală a plexurilor mienterice Meissner și Auerbach, precum și starea funcțională a terminațiilor nervoase vagale și simpatice (colinergice și adrenergice) la nivelul peretelui abdominal. Neuropatia parietală colonică segmentară, în special interesînd plexurile mienterice, se întîlnește cu frecvență mai mare în două boli: diabetul zaharat insulinodependent mai vechi (peste 8—10 ani), la care se remarcă și alte manifestări polinevritice (11) și amiloidoza primară digestivă, dar și în cea secundară, dacă afectează segmentar colonul, prin favorizarea stazei în segmentul respectiv și diminuarea forței de propulsie. Neuropatia diabetică difuză favorizează mai degrabă diareea, prin stază și disbioză intestinală. Aganglionoza intraparietală colonică, relativ rar întîlnită în practică, poate provoca de asemenea constipație (1), ca și afectarea medulară din cadrul luesului, care poate duce la o atonie colonică și sfincteriană anală.

— Insuficiența vasculară parietală colonică, manifestată în special la nivelul ramificațiilor de la nivelul unghiului splenic, colonului sigmoid și cecului, este caracterizată prin dureri abdominale de tip „anginos" și diminuarea mișcărilor circulare și propulsive din zonele respective. La aceleași situații pot duce modificările de lungime sau de calibru ale unor zone din colon în dolicocolon, mai ales în zona sigmoidiană și a unghiului splenic, în megalocolon, sau în cazul asocierii acestor două anomalii congenitale sau dobîndite. Prin capacitatea colonului de a absorbi apa în toate zonele, inclusiv în colonul descendent, staza conținutului intraluminal în segmentele modificate anatomic accentuează absorbția apei, apărînd constipația. Această situație colonică — structurală este întîlnită destul de frecvent în practica medicală.

— Atonia sau hipertonia peretelui colonic, întîlnită în unele boli cașectizante, stări febrile prelungite, stări anemice cronice, senilitate, unele boli endocrine etc. reprezintă cauze mai rare de constipație (3, 4).

— Diminuarea unor reflexe interdigestive acționează prin intermediul plexurilor autonome și a formațiunilor nervoase vegetative intramurale (10, 13). Cel mai frecvent sînt interesate reflexul gastro-ileal și gastro-colic, diminuate în afecțiuni organice ale zonei antro-pilorice, mai ales în procesele stenozante, care micșorează debitul chimului gastric în duoden. De asemenea, reflexele intersegmentare colonice sînt modificate în colonul iritabil, în sensul că predomină contracțiile circulare, care transformă acest segment digestiv în camere multiple, în schimb, fiind diminuată propulsia, situație care duce la hiperabsorbția apei. În aceste circumstanțe este incriminată și hipertonia vagală, cu hiperproducție de substanțe colinergice, care stimulează contracțiile circulare (3, 13).

Pierderea reflexului rectal de defecație la contactul cu bolul fecal (dischezia rectală) este una din cau-

zele frecvente ale constipației denumită habituală. Lipsa de sensibilitate a receptorilor rectali și ineficiența centrilor nervoși de comandă stau la baza acestei situații. Diminuarea reflexelor locale rectale la contactul cu bolul fecal poate fi și efectul uzului sau abuzului de laxative și de clisme.

Hipertonia sfincterului anal, component de bază al actului defecației, este întîlnită în unele constipații cronice, mai ales în colonul iritabil (7). Această hipertonie poate fi de asemenea determinată de unele leziuni de vecinătate ale sfincterului anal: fisuri, ulcerații, hemoroizi trombozați, anite și perianite etc. Bolul fecal poate fi prezent în rect, dar efectuarea defecației este împiedicată de starea hipertonică sfincteriană. Diagnosticul acestei stări clinice se face prin tușeul digital al zonei, pătrunderea prin sfincterul anal fiind extrem de dificilă și dureroasă, atît în colonul iritabil, cît și în spasmele reflexe generate de leziuni de vecinătate. Constipația generată de ștergerea reflexului rectal de defecație și hipertonia sfincterului anal, poartă denumirea de dischezie rectală.

B) Dintre cauzele intraluminale colonice menționăm:

— Diminuarea reziduurilor din lumen, ca efect al noilor obiceiuri alimentare, care duc la preferințe exagerate pentru consumul aproape exclusiv de produse rafinate (hidrocarbonate), în dauna produselor și fibrelor vegetale, conținute cu precădere în zarzavaturi și fructe. Hiperabsorbția constituenților alimentari corespunzători, pe lîngă faptul că favorizează obezitatea, produce în plus și diminuarea contracțiilor circulare și propulsive intestinale, prin lipsa de excitanți ai presoreceptorilor colonici. De asemenea, produsele concentrate de hidrocarbonate consumate în exces determină dezvoltarea unilaterală a florei microbiene și deci deteriorarea echilibrului dintre flora amilolitică și cea de putrefacție, ceea ce duce la apariția de acizi organici volatili, iritanți pentru zona anorectală. Spasmele din această zonă vor împiedica propulsia totală a conținutului fecal, astfel că în aceste condiții scaunul este de obicei dur, cu volum redus și de multe ori fragmentat. Uneori senzația de defecație se repetă de mai multe ori consecutiv, dar cu eliminarea unor cantități reduse de fecale. Lipsa de fibre vegetale din alimentația zilnică, asociată sedentarismului, constituie cauzele cele mai frecvente ale constipației cronice habituale (2).

— Scăderea calibrului lumenului colonic prin afecțiuni cu evoluție intraluminală (polipi, tumori, boala Crohn), sau prin deformarea continuității canalului colonic (bride, invaginare, angulații bruște la nivelul unghiului splenic, hepatic sau al sigmoidului) împiedică tranzitul normal, favorizează staza colonică și deci absorbția apei, cu deshidratarea conținutului fecal.

— Colonul catartic, consecință a uzului îndelungat de laxative, reprezintă o entitate iatrogenică modernă. Efectul îndelungat al laxativelor și purgativelor se manifestă prin leziuni inflamatorii ale mucoasei, uneori și ale submucoasei, care duc la modificări de dinamică colonică. Mecanismul încetinirii tranzitului colonic și al accentuării constipației după abuzul de laxative nu este încă cunoscut. O constatare endoscopică curentă este aspectul de *„melanosi coli"* (pigmentare neagră parcelară a mucoasei).

— Un rezultat relativ similar al tratamentului incorect al constipației cronice este reprezentat de „intestinul clistiric" (abuz de clisme

evacuatoare). Aspectele macro- și microscopice, cu excepția fenomenului de *„melanosi coli“* sînt relativ similare cu cele din colonul catartic, iar accentuarea constipației este regulă.

Clasificarea etiologică a constipațiilor

Pe baza cauzelor principale, constipațiile cronice se pot clasifica astfel (8):

— habituale, cînd condițiile psihoigieno-dietetice sînt modificate;

— simptomatice, dacă sînt cauze și mecanisme în special parietale colonice, care eliminate, rezolvă prompt acest simptom.

Pe baza topografiei dominante a acțiunii mecanismelor implicate, constipațiile cronice se împart în:

— constipații drepte, caracterizate prin hipo- sau atonie musculară ileocecală, manifestări generale bine conturate, dureri în fosa iliacă dreaptă, alternanțe de constipație și diaree;

— constipații stîngi de obicei spastice, neînsoțite de simptome generale, dar cu manifestări dureroase locale și cu complicații anorectale, frecvent întîlnite în dolicomegacolon și în colonul iritabil;

— constipații rectale (dischezia rectală) determinate de ștergerea reflexului rectal de defecație sau hipertonia sfincterului anal, bogate în manifestări și complicații anorectale (hemoroizi, fistule, eritem parietal etc.)!

— constipații transverse, foarte rare ca localizare exclusivă, sînt mai frecvent prezente ca asociere în cadrul colonului iritabil, în care colonul descendent și sigmoid au rol primordial.

În concluzie: constipația cronică este frecventă în ultimele decade, ca efect al schimbării mediului de viață și de alimentație, atît în țările industrializate, cît și în cele în curs de dezvoltare. Constipația cronică este cel mai frecvent habituală, datorită schimbării modului de viață și a detaliilor intime ale fenomenului de defecație. Departe de a fi o problemă banală, această situație este responsabilă de numeroase manifestări locale, abdominale sau în sfera anorectală, precum și de unele manifestări generale, atribuite hiperabsorbției unor derivați rezultați din acțiunea florei microbiene, asupra constituenților proteici și hidrocarbonați. Printre aceștia indolul, scatolul, fenolul etc., sînt incriminați în instalarea anorexiei, cefaleei, manifestărilor alergice, tulburărilor psihice, vertijelor, durerilor osteo-articulare, limbii saburale, insomniilor etc. Nu toți autorii sînt însă de acord cu această concepție, unii atribuind manifestările generale abuzului de laxative, alții bolii de bază ce determină constipația (constipația secundară), alții unor afecțiuni intercurente sau activării unor afecțiuni premergătoare constipației.

Noi cercetări privind dinamica anorectală și colonică, mecanismele implicate în staza colonică, rolul factorilor neuropsihici și hormonali etc., vor duce fără îndoială la concluzii terapeutice fundamentate științific, bazate în special pe date fiziopatologice.

Bibliografie selectivă

1. ARHAN P., PELLERIN D. — *Gaz. méd. Fr.*, 1977, 12, 1289.
2. BURKITT D. P., WALKER A. R. P., PAINTER N. S. — *Lancet*, 1972, *ii*, 1408.
3. CASSANO C., TORSOLI A. — *Gut.*, 1968, 9, 325.
4. CORAZZIARI E., DANI S., POZZESSERE C., ANZINI F., TORSOLI A. *Rendic Gastroent.*, 1975, 7, 67.
5. DUTHIE H. L. — Gastrointestinal Motility in Health and Disease, MTP-Press, Lancaster, 1978.

6. FILIPPI M. — *Concours méd.*, 1970, 6, 1259.
7. FRENCKNER S. — *Gut.*, 1975, 16, 638.
8. LEVRAT M., TRUCHOT N. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1978, 43, 3837.
9. NURCOMBE B. — *Med. J. Aust.*, 1972, 2, 1178.
10. PACE F. L. — *J. Anat.*, 1968, 103, 289.
11. POPPO E., DERCIVNIAN M., CATTAN D. — *Arch. franç. Mal. Appar. Dig.*, 1972, 1—2, 79.
12. RITCHIE J. A., TRUELOVE S. C., ANDREW G. N., TUCKEY M. S. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, 16, 697.
13. WALLER S. J., MISIEWICZ J. J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1972, 7, 93.

Importanța intestinului gros pentru digestie și absorbție

Datele de fiziologie și cele asupra structurii intestinului gros permit presupunerea că ablațiile totale sau parțiale ale acestui segment nu vor produce alterări ale proceselor de digestie și absorbție ale diverșilor principii alimentari, deoarece aceste procese sînt aproape total terminate pînă la valva ileocecală, dar pot provoca tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice. Aceste presupuneri sînt confirmate de chirurgia de exereză a colonului.

Colectomia totală, asociată sau nu cu ablația rectului, este indicată în unele boli care afectează porțiuni întinse de colon (polipoza familială, rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn), iar hemicolectomiile dreaptă sau stîngă se practică obișnuit pentru neoplasme colonice. Diversele colostomii temporare sau definitive (cecostomia, transversostomia, sigmoidostomia) realizează de asemenea scoaterea din funcție a unor segmente colonice mai mult sau mai puțin întinse, cu consecințe asemănătoare cu cele ale intervențiilor radicale (1). Compararea cantității și compoziției excretelor recoltate de la pacienții care au suferit ablații parțiale sau totale de colon cu cele ale scaunului normal, permite deducții asupra funcțiilor colonului. Cu toate că aceste concluzii sînt supuse la o serie de critici justificate, ele au fost confirmate de cercetările clinice și experimentale (1).

Colectomia totală

Colectomia totală cu ileostomie cutanată sau anastomoză ileo-rectală realizează tabloul fiziopatologic complet al absenței colonului. Pacienții care au suferit o asemenea intervenție prezintă un bilanț nutrițional de obicei normal și, în afara efectelor psihologice ale purtării unui sac la nivelul ileostomiei, au o viață socială și profesională normală. Digestia și absorbția diverselor alimente se desfășoară normal și, ca urmare, prin ileostomie se elimină zilnic sub 2 g N (în medie 1 g), sub 4 g lipide (în medie 2,2 g), iar la examenul microscopic al scaunului nu se găsesc cantități anormale de amidon, în schimb, sînt prezente în mare cantitate reziduuri fibroase nedigerabile de fructe și zarzavaturi, care obișnuit sînt digerate în colon sub acțiunea enzimelor bacteriene. Scaunul ileostomizaților are culoare variabilă de la galben la verde, în funcție de gradul de oxidare a bilirubinei, prin excreta eliminîndu-se zilnic în medie 86 mg bilirubină și 18 mg urobilinogen (1). Mirosul scaunului ileostomizaților este asemănător celui al alimentelor care au stagnat mai mult în stomac, ca urmare a unui anumit grad de fermentație a reziduurilor glucidice și este mai acid decît scaunul normal, avînd pH mediu 6,3.

Ileostomizații au o mare toleranță alimentară, putînd ingera diverse

alimente fără a avea tulburări digestive. Doar sucul de prune, care conține o substanță laxativă (difenilisatina), varza fiartă și bananele sînt tolerate mai greu, provocînd creșterea volumului și greutății uscate a scaunelor (9).

Colectomia totală provoacă însă anumite tulburări hidro-electrolitice, obișnuit compensate, care favorizează instalarea de deshidratări și acidoze metabolice, atunci cînd survin pierderi hidro-electrolitice suplimentare (febră, accentuarea diareei etc.). Cei mai mulți pacienți care au suferit colectomii totale au un scaun lichid păstos, cu greutate medie de 500 ml/24 ore și conținut hidric mai ridicat decît cel al scaunului normal (în medie 92% față de 87%). Eliminările electrolitice diferă foarte mult de cele din scaunul normal (4). Astfel, debitul zilnic de Na^+ prin fecale la ileostomizați a fost în medie de 55 mEq, cu variații, paralele cu greutatea scaunului, între 30 și 95 mEq (normal 1—6 mEq), iar concentrația Na^+ pe litru de apă fecală a fost de 115 mEq, cu variații limită 100—230 mEq. Debitul zilnic de K^+ la ileostomizați a fost în medie de 4 mEq (cu variații între 3—6 mEq), față de 8—16 mEq în scaunul normal, iar concentrația K^+ pe litru de apă fecală a fost 8 mEq. Debitul zilnic de Cl^- a fost de 20 mEq (cu variații între 15—30 mEq) față de 1—2,5 în scaunul normal, iar concentrația medie pe litru de apă fecală 45 mEq. Diferența mare între eliminările fecale de Na^+ și Cl^- se datorează eliminărilor crescute ale altor anioni (HCO_3^- acizi organici). Debitul zilnic mediu de Ca^{2+} a fost la ileostomizați 18 mEq (cu variații între 4—24), comparativ cu 1,5—3 mEq în scaunul normal, debitul de Mg^{2+} a fost de 8 mEq (cu variații între 7—9 mEq), față de 3—5 mEq în scaunul normal, iar debitul fosfaților a fost de 150 mg (cu variații între 120—200 mg).

Pierderile hidro-electrolitice fecale sînt compensate de rinichi, volumul urinar la ileostomizați fiind cu aproximativ 500 ml mai redus decît la normali și avînd un conținut minim de Na^+. Dacă în condiții fiziologice prin urină se excretă 98% din totalul eliminărilor sodate și prin fecale numai 2%, la ileostomizați situația se inversează și în medie 91% din pierderile sodate se face prin fecale și 9% prin urină. Această modificare este consecința hiperaldosteronismului secundar hipovolemiei, dovadă fiind raportul urinar Na^+/K^+ care are valori 1,5—2. Reducerea hiperaldosteronismului prin perfuzia unei soluții de NaCl, care restabilește volumul lichidelor extracelulare, mărește mult excreția de apă și Na^+ prin ileostomie (a se vedea „Funcția de transport hidro-electrolitic") și tinde să readucă spre normal valoarea raportului urinar Na^+/K^+ (7). Administrarea unei cantități duble de apă față de aportul obișnuit provoacă la ileostomizați creșterea corespunzătoare a diurezei, dar nu modifică scaunele (8). Cercetările cu Na marcat izotopic au demonstrat că la ileostomizați *pool-ul* sodiului este mai mic decît la normali și, deci, că la acești pacienți există o depleție sodată. Creșterea aportului de sare la ileostomizați produce creșteri corespunzătoare ale greutății scaunelor și ale pierderilor sodate prin fecale.

În locul Na^+, care se reține la ileostomizați, se elimină prin urină în exces un alt cation și anume amoniul (NH_4^+), sintetizat în cantități ridicate din cauza acidozei hipercloremice. Deoarece alimentația aduce cantități aproape egale de Na^+ și Cl^-, iar prin scaun se pierd cantități mai mari de Na^+ decît de

Cl^-, atît timp cît diureza este păstrată rinichiul va elimina o urină acidă și cu un conținut crescut de Cl^-, iar scăderea diurezei va fi urmată de instalarea unei acidoze hipercloremice. Administrarea de NaCl și de $NaHCO_3$ la ileostomizați cu oligurie și acidoză hipercloremică nu a modificat diureza și nici acidoza, dar a mărit debitul fecal (10). Urina foarte acidă și foarte concentrată favorizează precipitarea acidului uric, explicînd frecvența crescută a litiazei urice la ileostomizați.

La un număr redus de ileostomizați debitul zilnic de materii fecale depășește 1 l (ileostomizați cu debit crescut), la același regim alimentar pierzînd mai multă apă și sodiu și, ca urmare, fiind mai frecvent în depleție sodată și acidoză hipercloremică și avînd un risc crescut pentru instalarea de tulburări severe hidroelectrolitice, infecții intercurente și alte complicații. Pentru explicarea debitului fecal crescut au fost invocate trei cauze. Una dintre ele, o greșeală de tehnică chirurgicală constînd în expunerea la nivelul ileostomiei cutanate a unui fragment de peritoneu, a fost înlăturată, consecutiv scăzînd foarte mult frecvența ileostomiilor cu debit crescut. O altă cauză este asocierea colectomiei totale cu rezecția unui segment de ileon terminal, necesară mai ales în boala Crohn. Colectomiile totale în care s-au rezecat numai 5 cm din ileonul terminal au avut debit fecal obișnuit (în medie 500 ml), cele care au necesitat reacții de peste 30 cm ileon terminal au avut debit fecal crescut, iar cele cu rezecții ileale între 5 și 30 cm au avut debit fecal variabil. Variațiile menționate se datorează suprimării acțiunii aldosteronului, care exercită efecte maxime la nivelul ileonului terminal și al colonului proximal. În sfîrșit, uneori debitul fecal crescut după ileostomie este consecința afecțiunii care a necesitat intervenția, fiind cunoscută alterarea absorbției apei și electroliților din intestinul subțire la pacienții cu boală Crohn.

Cercetările imunobiologice au precizat că ecologia bacteriană la ileostomizați diferă atît de cea a ileonului normal cît și de cea a cecului normal (6). Excretele ileostomizaților conțin în medie 10^{-6}—10^{-7} germeni/ml, de 80 ori mai mult decît ileonul normal, dar de 25 ori mai puțin decît scaunul normal, ca urmare a lipsei bacteroizilor anaerobi caracteristici florei colonice. Similar ileonului normal, flora ileostomizaților este constituită în părți egale din germeni aerobi și anaerobi, germenii prezenți fiind aproape aceiași ca la normali, excepție făcînd doar lactobacilii aerobi și anaerobi care la ileostomizați sînt de aproximativ 2 500 ori mai numeroși decît în ileonul normal. S-au evidențiat și anumite diferențe în funcție de tipul ileostomiei, la cel cu anastomoze ileo-rectale numărul germenilor din ileon fiind mai mare și conținînd de 40 ori mai mulți anaerobi, mai ales bacteroizi, ceea ce face ca scaunul ileostomizaților să semene mai mult cu scaunul normal (11).

Modificările volumului și compoziției scaunelor, tulburările eliminărilor hidro-electrolitice și ecologia bacteriană a ileonului nu se modifică în timp după colectomiile totale, deoarece după aceste intervenții nu are loc o adaptare colonică morfologică și nici funcțională.

Hemicolectomiile drepte și stîngi

Hemicolectomiile drepte și stîngi au fost mai puțin studiate comparativ cu colectomia totală. Cu toate că este bine stabilit că hemicolectomia

dreaptă determină frecvent diaree care persistă la jumătate din pacienții operați (5), este destul de greu de precizat, pe baza puținelor studii existente în literatură, rolul ablației colonului proximal și cel al rezecției ileale în patogenia diareei. Se menționează totuși că la pacienții cu hemicolectemie dreaptă volumul fecalelor depinde de lungimea colonului rezecat și mai puțin de întinderea rezecției ileale. Se admite în general că hemicolectomia stîngă nu provoacă tulburări ale dinamicii intestinale sau ale scaunului. Unii autori au observat la pacienți care au suferit o hemicolectomie dreaptă sau stîngă nevoia imperioasă a defecației, care face ca numărul scaunelor să ajungă la 4—6 pe zi, fără a fi vorba de o diaree propriu-zisă. În schimb, la unii pacienți cu hemicolectomie stîngă s-a semnalat constipație.

Colostomiile

Colostomiile au fost și mai puțin investigate. Studiindu-se comparativ excretele prin cecostomie și transversostomie, s-a constatat că în primul caz se elimină zilnic aproximativ 500 ml excrete conținînd 25 mEq Na^+ (concentrație 50—60 mEq/l) și 20 mEq K^+ (concentrație 40 mEq/l), în timp ce în al doilea caz s-au eliminat doar 200—300 ml conținînd 4—10 mEq Na^+ (concentrație 20—30 mEq) și 20 mEq K^+ (concentrație 100 mEq/l), diferențele fiind consecința proceselor de absorbție hidro-electrolitică care au loc în colon pînă la nivelul unghiului splenic (sediul transversostomiei).

Studiile microbiologice (3, 11) au arătat că în excretele recoltate prin transversostomie numărul total al germenilor a fost de 100 de ori mai scăzut decît în scaunul normal, datorită scăderii anaerobilor și în special a bacteroizilor, dar depășea de 10 ori pe cel al germenilor din excretele ileostomizaților. La cei cu transversostomie scaunul conținea de 10 ori mai puțini anaerobi comparativ cu scaunul normal, dar rezultatele au fost foarte dispersate (3).

Aceste rezultate, obținute la pacienții cu rezecții mai mult sau mai puțin întinse de colon, demonstrează că partea proximală a colonului are rol în terminarea absorbției apei și electroliților, iar partea distală a colonului este doar un rezervor în care se stochează fecalele pînă la evacuarea lor.

Bibliografie selectivă

1. BERNIER J .J. — Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. Doin Editeurs, Paris, 1980, p. 128—138.
2. CUMMINGS J. H., JAMES W. T. P., WIGGINS H. S. — *Lancet*, 1973, i, 344.
3. FINEGOLD S. M., SUTTER V. L., BOYLE J. D., SHIMADA K. — *J. Inf. Dis.*, 1970, 122, 376.
4. GALLAGHER N., HARISON D., SKYRING A. — *Gut.*, 1962, 45, 1720.
5. GENDRE J. P., LEQUINTREE Y. — *Nouv. Presse Méd.*, 1974, 3, 2149.
6. GORBACH S. L., NAHAS L., WEINSTEIN L. — *Gastroenterology*, 1967, 53, 874.
7. HILL G. L. — Ileostomy. Ed. Grune and Stratton, New York, 1976.
8. KRAMER P. — *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 1710.
9. KRAMER P., KEARNEY M., INGELFINGER F. J. — *Gastroenterology*, 1962, 42, 535.
10. LAMBLING A., BERNIER J. J., LORMEAU G., LOIZEAU E., LEQUINTREC Y. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1961, 50, 1305.
11. LEVINE S. M., GALLAND M., HERSCH T., WYSHAK G., SPIRO H., FLOCH M. — *Amer. J. Dig. Dis.*, 1970, 15, 523.

INDEX ALFABETIC

D

TEHNOREDACTOR — N. PANAITIDE

COLI TIPAR — 44,25
BUN DE TIPAR LA 10.07.1982

COMANDA NR. 546/81
IMPRIMAT LA I. P. „CRIŞANA",
ORADEA, STR. MOSCOVEI NR. 5.
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

ÎN CURÎND VA APARE:

„Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii" cuprinde datele recente prezentate într-o concepție integrativă, asupra activității cardiovasculare în condiții normale și patologice. Rod al colaborării cu specialiști cu vastă experiență în domeniile cardiologiei, angiologiei și hematologiei, lucrarea sintetizează noțiuni fundamentale asupra hemodinamicii normale și a tulburărilor ei fundamentale.

Din sumar menționăm: fiziologia activității cardiace și a circulației sanguine în artere, microcirculație și vene; fiziologia circulației limfatice; circulația sanguină în anumite teritorii vasculare (pulmonar, cerebral, splanhnic, renal, tegumentar etc.); reglarea corelată a activității cardiovasculare; volemia și mecanismele ei de reglare; fiziopatologia insuficiențelor hemodinamice de origine cardiogenă sau periferică; fiziopatologia dereglărilor tensiunii arteriale; fiziopatologia circulației arteriale și venoase; fiziopatologia circulației limfatice.

Lucrarea are o adresabilitate largă, fiind destinată medicilor de toate specialitățile și studenților în medicină.

LEI 72


EDITURA MEDICALĂ